



DOTTORATO DI RICERCA IN
SCIENZE COMPUTAZIONALI ED INFORMATICHE
CICLO XXII

Consorzio tra Università di Catania, Università di Napoli Federico II,
Seconda Università di Napoli, Università di Palermo, Università di Salerno

SEDE AMMINISTRATIVA:
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI NAPOLI "FEDERICO II"

TESI DI DOTTORATO

**IL PROBLEMA DELLA CO-REGISTRAZIONE DI
IMMAGINI BIOMEDICALI E SUE APPLICAZIONI
NELL'AMBITO RADIOLOGICO E DIAGNOSTICO**

MARIO ESPOSITO

IL COORDINATORE
Prof. Luigi M. Ricciardi

INDICE

1	Introduzione	1
1.1	Motivazioni	1
1.2	Obiettivi e Contributi Scientifici	2
1.3	Contributo Implementativo	4
1.4	Organizzazione del Lavoro di Tesi	4
2	Formalizzazione Matematica e Algoritmica della Co-Registrazione	6
2.1	Principali Modalità di Imaging Biomedicale	7
2.2	Definizioni e Concetti di Base	12
2.3	Descrizione degli Algoritmi per la Co-registrazione di Immagini	14
2.4	Uso di Modelli Diffusivi ed Algoritmo di Thirion	23
3	Correzione Adattiva di Intensità per la Co-registrazione Multi-modale	30
3.1	Idee di Base e Metodi Semplificati per la Correzione	31
3.2	Generalizzazione dell'Algoritmo per Dipendenze Funzionali Generiche	40
3.3	Procedura mean shift	41
4	Applicazioni Cliniche	47
4.1	Mosaicing di Immagini MR e Creazione Sistetica di Immagini Total Body	48
4.2	Riallineamento di Volumi Cerebrali Acquisiti con Pacchetti Interlacciati	51
4.3	Individuazione Automatica dell'Ippocampo mediante Template Matching	56
4.4	Stima del Grado di Erosione Ossea nell'Artrite Giovanile Ideopatica	61
5	Esperimenti e Risultati	66
5.1	Risultati dell'Algoritmo di Mosaicing	66
5.2	Risultati dell'Algoritmo per il Riallineamento dei Volumi Cerebrali	68
5.3	Risultati nell'Individuazione dell'Ippocampo	74
5.4	Risultati per l'Artrite Giovanile Ideopatica	74

5.5 Validazione Sperimentale dell'Algoritmo di Correzione Adattiva dell'Intensità .	82
6 Conclusioni	97
Bibliografia	102
Elenco delle figure	110

CAPITOLO 1

INTRODUZIONE

1.1 Motivazioni

Negli ultimi anni abbiamo assistito ad un progressivo aumento nell'uso di sistemi hardware sempre più sofisticati per l'acquisizione di immagini radiologiche a fini diagnostici. Tale aumento è stato possibile grazie ad una spinta innovatrice molto forte nel campo del cosiddetto *imaging biomedicale*, da cui sono scaturiti complessi strumenti capaci di trasformare in immagini gli effetti ed i risultati dell'interazione di opportuni fenomeni fisici con i costituenti del corpo umano.

Esempi ben noti sono la tomografia assiale computerizzata (o più semplicemente TAC), la quale sfrutta l'interazione dei tessuti con radiazioni di opportuna lunghezza d'onda, oppure la risonanza magnetica nucleare (RMN) che si basa, invece, sull'interazione di un campo magnetico statico con le molecole d'acqua presenti all'interno di ciascun organo del nostro corpo.

Il forte impulso da parte dell'imaging biomedicale ha portato, da un lato, alla proliferazione di nuove modalità radiologiche *ibride* e, dall'altro, ad un aumento sempre crescente della dimensione e della risoluzione (sia spaziale sia temporale) delle informazioni acquisite. Grazie a tali sistemi, sia i radiologi sia i diversi specialisti sono sempre più portati a prescrivere indagini radiologiche di varia natura per la valutazione del quadro clinico di un paziente, oppure per la misurazione della progressione di una malattia, o anche per il monitoraggio di una terapia. Questa tendenza appare destinata ad aumentare sempre più nei prossimi anni, specialmente nei paesi della Comunità Europea.

Parallelamente allo sviluppo di nuovi dispositivi hardware, pertanto, è sempre più sentita la necessità di sistemi software in grado di supportare i medici ed i radiologi nell'interpretazione e sfruttamento proficuo della grande quantità di informazione disponibile.

Infatti, da un lato le suddette innovazioni tecnologiche hanno fatto nascere molte attese nei confronti delle capacità diagnostiche nei prossimi anni, ma dall'altro hanno reso più evidenti che reali progressi in termini di sensibilità e specificità nell'analisi delle immagini possono

scaturire soltanto in presenza di opportuni strumenti di supporto capaci di *fondere* insieme automaticamente le diverse informazioni riguardanti uno stesso paziente in diversi istanti di tempo e attraverso diverse modalità diagnostiche. Come messo in evidenza da diversi autori, solo attraverso la combinazione dei dati eterogenei acquisiti nei diversi studi è possibile ottenere un reale guadagno a livello dell'informazione sulla quale i medici possono basare le proprie valutazioni cliniche.

Sebbene tali considerazioni possano apparire in larga parte ovvie, da un punto di vista tecnologico questo livello di fusione dell'informazione è estremamente complesso da ottenere. In particolare, uno dei più rilevanti ostacoli da superare è rappresentato dalla necessità rendere confrontabili direttamente le informazioni, riguardanti uno stesso distretto anatomico, acquisite in diversi istanti di tempo. A tale procedura, nel campo dell'analisi delle immagini, si dà il nome di "co-registrazione".

Con l'espressione co-registrazione di immagini si intende l'operazione algoritmica attraverso la quale si sovrappone *automaticamente* un'immagine ad un'altra usata come riferimento. In generale, le due immagini da sovrapporre si riferiscono alla stessa *scena*¹ acquisita in istanti di tempo differenti oppure con sensori e modalità differenti.

Come sarà discusso più in dettaglio nei capitoli seguenti, da un punto di vista algoritmico, l'obiettivo di un generico algoritmo di co-registrazione è quello di determinare la *trasformazione spaziale* che permette di trasformare i punti di un'immagine nei corrispondenti dell'altra immagine. Alla luce dell'estrema importanza di tale fase come passo propedeutico all'analisi ed interpretazione delle immagini biomedicali, è facile intuire che negli ultimi ci sia stata un'esplosione di lavori scientifici il cui obiettivo era lo sviluppo di metodi ed algoritmi per rendere sempre più affidabili ed efficienti i risultati della co-registrazione.

Il tema di ricerca su cui si fonda il lavoro descritto nella presente tesi di dottorato riguarda la definizione di *strategie algoritmiche* efficienti per la co-registrazione multi-modale di immagini mediche. Nel prosieguo della tesi verranno inizialmente descritti gli elementi di basi necessari ad una formalizzazione algoritmica del problema della co-registrazione di immagini mediche e della letteratura scientifica esistente a riguardo. Successivamente si descriverà il contributo originale offerto nel corso del mio lavoro di ricerca durante il triennio di Dottorato di Ricerca. Prima di passare alla presentazione dei diversi contenuti del mio lavoro, nei due paragrafi seguenti sono elencati in maniera sintetica gli obiettivi perseguiti, i contributi e, infine, si fornisce una breve sintesi del contenuto di ciascun capitolo di cui questa tesi si compone.

1.2 Obiettivi e Contributi Scientifici

All'interno del contesto di ricerca delineato nel paragrafo precedente, ed in linea con le principali esigenze cliniche emerse durante la collaborazione scientifica con il centro di ricerca IBB del CNR e con il Dipartimento di Informatica e Scienze dell'Informazione (DISI) dell'Universi-

¹Ad esempio, nel campo delle immagini biomedicali, il termine scena può riferirsi ad uno stesso distretto anatomico.

tà di Genova, il lavoro di ricerca descritto nella presente tesi di dottorato è stato focalizzato sul raggiungimento dei seguenti obiettivi.

1. Analizzare e comprendere lo stato dell'arte nell'analisi delle immagini biomedicali ed, in particolare, nel ruolo svolto dalla co-registrazione all'interno di essi. In concreto, la prima parte del dottorato è stata dedicata ad una ampia ricognizione dei principali lavori dedicati al tema di ricerca finalizzata alla individuazione dei tratti algoritmico-teorici comuni alle diverse proposte e alla messa in evidenza delle principali lacune o problemi aperti.
2. Studiare, progettare ed implementare un sistema che permetta di superare alcuni dei limiti dei metodi attuali per la co-registrazione di immagini multimodali. In particolare ci si è soffermati sulla possibilità di usare metodi di co-registrazione basati sul cosiddetto *Algoritmo di Thirion* su coppie di immagini i cui profili di intensità non sono simili.
3. Individuare soluzioni algoritmiche efficienti per alcuni problemi di immagini diagnostico e di analisi clinica di particolare rilievo. Tali soluzioni non sono state individuate semplicemente prendendo metodi già noti, ottenendo buoni risultati su dati sia sintetici sia reali, ovvero acquisiti nella comune pratica clinica.
4. Progettare ed implementare una libreria software per la co-registrazione di immagini, da integrare nelle usuali pipeline algoritmiche sviluppate presso l'IBB e il DISI per l'analisi di immagini biomedicali.

Le parti più innovative del presente lavoro di tesi, ovvero i principali contributi offerti al presente stato dell'arte sono sostanzialmente due.

1. Da un lato, da un punto di vista più teorico, si è proposto un metodo originale e completamente non parametrico per la correzione automatica delle intensità della coppia di immagini di cui si vuole effettuare la co-registrazione. In letteratura tale problema è stato evidenziato e alcune soluzioni preliminari sono state proposte. Tutte queste, purtroppo, richiedono delle assunzioni molto restrittive sul tipo di relazione tra il profilo di intensità delle due immagini (ad esempio mono- o bi-funzionale [Guimond et al., 2001]). La soluzione proposta, invece, permette di eliminare tale richiesta. Il metodo è stato progettato adattando opportunamente un metodo di *density estimation* classico noto come *mean shift* [Comaniciu and Meer, 2002] e formulando il problema seguente della stima della trasformazione ottimale in termini di un problema ai minimi quadrati regolarizzati.
2. Dall'altro lato, invece, il lavoro di tesi ha contribuito alla risoluzione di alcuni specifici problemi di immagini e clinici. Alcune delle soluzioni individuate sono state proposte in ambito internazionale riscontrando particolare interesse. Da un punto di vista applicativo, tutte le soluzioni proposte sono attualmente in uso nei rispettivi contesti.

1.3 Contributo Implementativo

Parallelamente allo studio dello stato dell'arte e alla progettazione delle soluzioni originali per gli specifici problemi clinici, si è provveduto allo sviluppo di framework software di co-registrazione, basato su un approccio Object Oriented.

La libreria di algoritmi e metodi sviluppata durante il mio Dottorato si ispira alle ormai diffuse e consolidate tecniche di Design Pattern [Beck, 2007, Shalloway and Trott, 2001] per sfruttare le caratteristiche di flessibilità, scalabilità e modularità necessarie per permettere una facile integrazione all'interno dei vari progetti con i quali abbiamo collaborato. In particolare, ho utilizzato ampiamente ITK, Insight Segmentation and Registration Tool Kit, un software open-source [Ibanez et al., 2005], utilizzato da molti gruppi di ricerca (compresi i gruppi con cui abbiamo collaborato), che mette a disposizione una serie di strumenti utili nell'ambito dell'elaborazione e interpretazione delle immagini.

ITK è la libreria di base, implementata in C++, dalla quale siamo partiti, e intorno alla quale abbiamo sviluppato il nostro framework. Molti dei tool per la co-registrazione e per la segmentazione disponibili sono stati utilizzati e all'occorrenza modificati o ampliati per renderli adatti ai nostri scopi.

1.4 Organizzazione del Lavoro di Tesi

La tesi è organizzata come segue:

Capitolo 2 Al fine di rendere agevole la descrizione dell'effettivo lavoro di ricerca svolto, nonché più evidente il contributo originale offerto in tale ambito, in questo capitolo si forniscono gli elementi di basi necessari ad una formalizzazione algoritmica del problema della co-registrazione di immagini mediche e della letteratura scientifica esistente a riguardo.

Capitolo 3 In questo capitolo, si introduce un algoritmo per la *correzione adattiva* e non lineare dell'intensità dell'immagine target sulla base del profilo di intensità dell'immagine reference. Dopo una breve sintesi dell'articolo [Guimond et al., 2001], da cui si è tratta ispirazione nella progettazione del nuovo algoritmo, il capitolo offre una descrizione delle modifiche al metodo per superare alcuni suoi limiti e si fornisce una descrizione della schematica della nuova *pipeline* algoritmica. Infine, nei paragrafi successivi si forniscono dettagli più accurati su alcuni dei moduli più importanti che la costituiscono.

Capitolo 4 Parallelamente allo studio dei diversi metodi di co-registrazione già presenti nello stato dell'arte e allo sviluppo algoritmico e implementativo di nuovi approcci (maggiormente adatti in particolari contesti), mi sono inserito in quattro distinti progetti applicativi di rilievo clinico e/o diagnostico. In ognuno di essi ho cercato di fornire un valido contributo entrando nel merito dello specifico problema clinico, progettando e sviluppando efficienti sistemi di supporto per i radiologi con cui ho collaborato. Lo scopo di

questo capitolo è rendere esplicita questa parte del contributo originale del mio lavoro di dottorato.

Capitolo 5 In questo capitolo vengono riportati, in maniera sistematica, i principali risultati ottenuti durante lo svolgimento del lavoro descritto nei capitoli precedenti. La prima parte del capitolo si concentra sulla parte applicativa della tesi, il cui obiettivo era affrontare e risolvere dei problemi clinici in cui fosse richiesto in qualche forma l'utilizzo della co-registrazione. La seconda parte, invece, si concentra sulla verifica della validità dell'algoritmo per la correzione adattiva dell'intensità, mettendo a confronto i risultati dell'algoritmo con quelli ottenibili con la versione iniziale di Guimond.

CAPITOLO 2

FORMALIZZAZIONE MATEMATICA E ALGORITMICA DELLA CO-REGISTRAZIONE

Il tema di ricerca su cui si fonda il lavoro descritto nella presente tesi di dottorato riguarda la definizione di *strategie algoritmiche* efficienti per la co-registrazione multi-modale di immagini mediche. La possibilità di co-registrare correttamente volumi anatomici acquisiti in tempi differenti e, possibilmente, usando modalità diagnostiche diverse è uno dei passi fondamentali verso l'integrazione (ed in certi casi addirittura fusione) dell'enorme ed eterogenea quantità di informazione presente nei singoli studi clinico/radiologici di cui il medico si serve per effettuare la diagnosi.

Nei capitoli che seguono verranno descritti i contributi originali scaturiti, nell'ambito del mio dottorato, dal lavoro di ricerca e di sviluppo software. Al fine di rendere agevole la descrizione dell'effettivo lavoro di ricerca svolto, nonché più evidente il contributo originale offerto in tale ambito, in questo capitolo si forniscono gli elementi di basi necessari ad una formalizzazione algoritmica del problema della co-registrazione di immagini mediche e della letteratura scientifica esistente a riguardo.

Nel campo dell'*imaging biomedicale* la mole di lavori scientifici relativi alla co-registrazione è molto grande. Pertanto, ovviamente, le informazioni contenute in questo capitolo non possono considerarsi esaustive sullo stato dell'arte in generale sulla registrazione. Tuttavia, si è cercato, nel seguito, di presentare i lavori di riferimento incastrandoli in una esposizione organica e sistematica delle diverse tecniche di co-registrazione di immagini e degli ingredienti matematico/algoritmici di cui si compongono. Per maggiori riferimenti e approfondimenti, si rimanda ai relativamente numerosi lavori di survey presenti pubblicati di recente [Zitova and Flusser, 2003, Suri et al., 2005, Goshtasby, 2005, Mitianoudis and Stathaki, 2007,

Tagare et al., 2009, Ruiz et al., 2009] e alle referenze in essi contenute.

Il capitolo è organizzato come segue. Nel paragrafo 2.1 si delineano in breve quali sono le modalità di acquisizione di immagini più diffuse in ambito clinico e radiologico, facendo particolare riferimento a quelle con cui ho acquisito maggiore esperienza durante il dottorato. Nel paragrafo 2.2 vengono enunciati gli obiettivi, fornite le definizioni di base ed elencate le principali linee guida comuni a tutti i metodi di coregistrazione di immagini. Il paragrafo successivo (2.3), quindi, contiene una descrizione dei moduli costituenti un generico metodo di co-registrazione e, per ciascuno, sono forniti gli elementi di base per comprenderne il ruolo e i riferimenti bibliografici utili per approfondimenti. Il capitolo si chiude con un paragrafo (2.4) dedicato ad un particolare approccio di co-registrazione non rigida, introdotto originariamente da Thirion in [Thirion, 1998], che è stato usato da diversi autori in maniera proficua ma che soffre della notevole limitazione di non poter essere applicato ad immagini multi-modali. Nel capitolo successivo, verrà esposto uno dei contributi di questa tesi che consiste nell'aver individuato un metodo di pre-processing per la correzione adattiva dell'intensità della coppia di immagine che rende possibile usare l'algoritmo di Thirion nel caso di immagini multi-modali.

2.1 Principali Modalità di Imaging Biomedicale

Negli ultimi anni si è assistito ad una vera e propria esplosione di nuove tecniche di acquisizione di immagini rappresentanti i più diversi aspetti dell'anatomia umana e delle possibili patologie ad essi collegate. Ad ogni tipologia di acquisizione ci si riferisce con il nome di *modalità di imaging*. Alcune modalità sono divenute di uso comune ed il loro impatto sulla pratica clinica e diagnostica è stato ampiamente validato. Per altre, invece, non si può ancora considerare chiusa la fase di validazione clinico/diagnostica, di messa a punto di algoritmi che rendano più facilmente fruibili visivamente le informazioni acquisite, o di produzione su larga scala a costi contenuti così da permettere alla maggior parte delle strutture mediche di avere accesso a tale tecnologia.

Generalmente, le modalità di acquisizione delle immagini mediche si possono suddividere in due categorie principali: da un lato ci sono immagini strutturali (imaging anatomico) caratterizzate da alta risoluzione (si pensi, ad esempio, alla tomografia computerizzata (CT) e alla risonanza magnetica (MR)) e usate per descrivere la morfologia anatomica. Dall'altro lato ci sono le immagini funzionali, con bassa risoluzione (PET, SPECT o fMRI), per studiare la funzionalità metabolica associata alle strutture anatomiche. L'imaging biomedicale fornisce dei mezzi diagnostici non invasivi, che forniscono informazioni sulle parti interne dei corpi. Il loro funzionamento si basa sul diverso comportamento degli atomi, contenuti nei corpi, quando sono sottoposti a sollecitazioni esterne, o meglio quando assorbono energia.

Tra le modalità di imaging su cui si sta concentrando l'attività di ricerca in *medical image analysis* vi sono le seguenti.

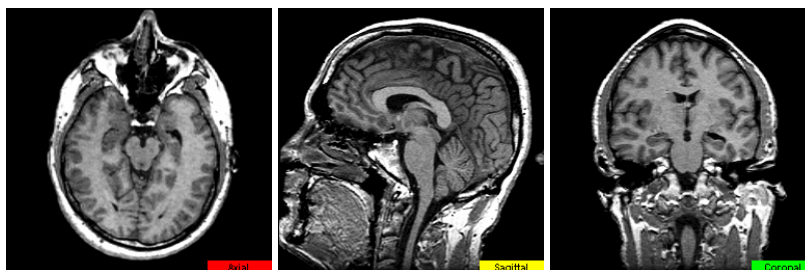


Figura 2.1: Tipiche immagini di risonanza magnetica del cervello. Da sinistra verso destra, è raffigurata rispettivamente la ricostruzione assiale, sagittale e coronale.

2.1.1 Risonanza magnetica

Le immagini MR sono ottenute sfruttando le proprietà magnetiche dei tessuti non facendo ricorso, quindi, a radiazioni ionizzanti [Jerrold et al., 2001]. Nei tessuti biologici c'è una grande abbondanza di idrogeno, contenuto nell'acqua e nei diversi composti del carbonio. Secondo la struttura atomica della meccanica quantistica, gli atomi di idrogeno, grazie al loro spin, generano un campo magnetico. Dal momento che i nuclei dell'idrogeno, i protoni, hanno i momenti magnetici più grandi rispetto agli altri atomi, è possibile l'imaging MR. Questo è dato dall'analisi delle reazioni del campo magnetico dei protoni (i nuclei dell'idrogeno), contenuti nei tessuti biologici, ad un campo magnetico esterno. Infatti, in assenza di un campo magnetico esterno, la direzione dei momenti magnetici dei protoni è casuale. Se si applica un campo magnetico esterno, i momenti magnetici nucleari si allineano con la direzione del campo. Nell'imaging MR, il paziente viene immerso in un campo magnetico di impulsi di radio-frequenza generati da una bobina. Sotto le perturbazioni delle radio-frequenze, i protoni (i nuclei di idrogeno) presenti nei tessuti del paziente assorbono energia e lasciano la posizione di equilibrio. Attraverso il rilassamento trasversale e longitudinale, i protoni ritornano all'equilibrio dopo un intervallo di tempo che dipende dalle proprietà magnetiche del tessuto biologico in cui gli atomi sono collocati. Durante questo intervallo di tempo, l'energia dei protoni viene dissipata come onda radio e le onde elettro-magnetiche emesse dai protoni vengono rilevate da altre bobine (ricevitori) che stanno intorno al paziente. Variando il gradiente del campo magnetico in funzione della posizione si selezionano diverse sezioni per ricoprire l'intera parte anatomica da acquisire (selezione delle fette), il che comporta una variazione lineare della frequenza della risonanza del protone lungo la posizione. Il sistema per l'imaging MR usa la codifica di fase e di frequenza per determinare la posizione di ogni segnale nel paziente. Nella figura 2.1 vediamo un esempio di MRI.

L'MRI è utilizzata in svariati ambiti tra cui, per esempio, nell'analisi di piccole articolazioni (spalla, gomito, polso, mani, ginocchio, piede), per studi cerebrali, per evidenziare lesioni dovute a malattie degenerative (per esempio sclerosi multipla e Alzheimer) e per la diagnostica cardiovascolare.

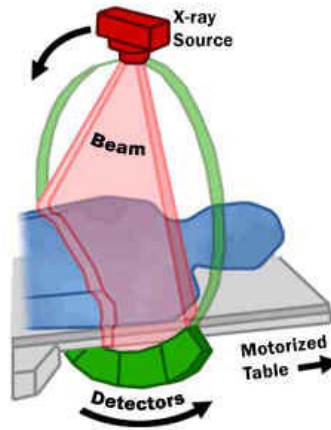


Figura 2.2: Scenario tipico per l'acquisizione di immagini CT. (Fonte: <http://www.fda.gov/default.htm>)

2.1.2 Tomografia computerizzata

Un dispositivo di acquisizione di immagini CT si compone di una sorgente di raggi-X che viene ruotata intorno al paziente [Jerrold et al., 2001]. I raggi-X sono emessi dalla sorgente durante la rotazione. Dall'altra parte della sorgente ci sono dei rilevatori lineari che ricevono il fascio di raggi-X dopo l'attenuazione dovuta all'attraversamento del corpo. Dal momento che l'attenuazione cambia a seconda del tessuto attraversato, i raggi-X trasmessi possono essere correlati alle proprietà del tessuto lungo il loro cammino. In base a queste considerazioni è possibile ricostruire il profilo della sezione (fetta o *slice*) anatomica attraversata. La figura 2.2 mostra uno scenario tipico per l'acquisizione ai raggi-X. La sorgente dei raggi-X ruota intorno al paziente e i rilevatori raccolgono i raggi dopo l'attraversamento del paziente.

Se il fascio è mono-energetico, la trasmissione dei raggi attraverso il paziente, è data da:

$$I = I_0 e^{-\mu x}$$

Dove μ è il coefficiente di attenuazione del mezzo attraversato e I_0 è la trasmissione a campo libero (senza materiali). Il paziente in questo caso è visto come un unico mezzo omogeneo. Se il raggio è intercettato da diverse regioni (tessuti) con coefficienti di attenuazione μ_1 e μ_2 e spessore x_1 e x_2 , la trasmissione dei raggi è

$$I = I_0 e^{-(\mu_1 x_1 + \mu_2 x_2)}$$

Se lungo il percorso vengono attraversate n regioni con differenti coefficienti di attenuazione la trasmissione sarà:

$$I = I_0 e^{-\sum_{i=1}^n \mu_i x_i}$$

Con una sola misura di trasmissione, non è possibile calcolare i diversi coefficienti μ (un sola

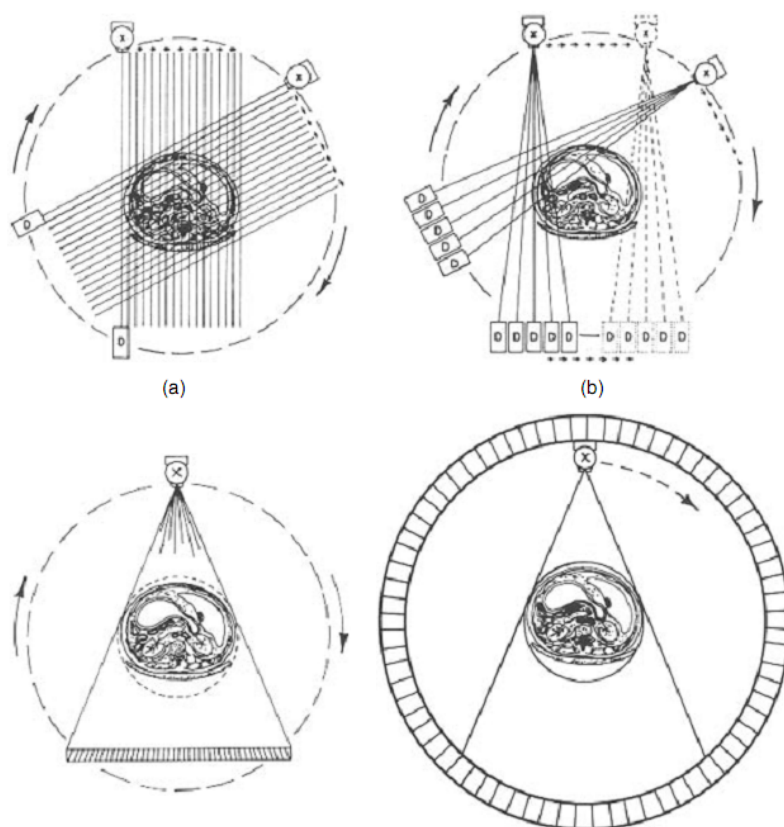


Figura 2.3: Differenti esempi di scanner per la CT

equazione con più incognite). Invece, con diverse misure di trasmissione nello stesso piano, ma con diversa orientazione della sorgente dei raggiX e del rilevatore, è possibile separare i coefficienti e quindi ottenere le attenuazioni caratteristiche dei tessuti attraversati dal fascio di raggiX. Assegnando differenti livelli di grigio a differenti range di attenuazione, è possibile ottenere un'immagine che rappresenta le diverse strutture attraversate.

La CT è particolarmente utile nello studio delle strutture scheletriche, e diviene indispensabile per analizzare le fratture o i loro esiti (per valutare, ad esempio, la posizione dei frammenti di frattura). La CT anche viene utilizzata per visualizzare gli effetti dei traumi cranici con particolare attenzione alla presenza di eventuali emorragie e viene spesso utilizzata in campo oncologico e, grazie ai recenti sviluppi, si sta diffondendo sempre più nella valutazione di aree corporee difficili da indagare come i vasi sanguigni, i bronchi, le strutture interne del cuore ed il colon (colonscopia virtuale).

2.1.3 Tomografia per emissione di fotoni o di positroni

Le modalità di imaging cui ci si riferisce normalmente usando le sigle PET e SPECT devono il loro nome, rispettivamente, alle espressioni inglesi *positron emission tomography* e *single photon emission computed tomography*. Tali modalità permettono di generare immagini dalla rilevazione della distribuzione di isotopi radioattivi iniettati nei pazienti [Jerrold et al., 2001]. Dopo l'inie-

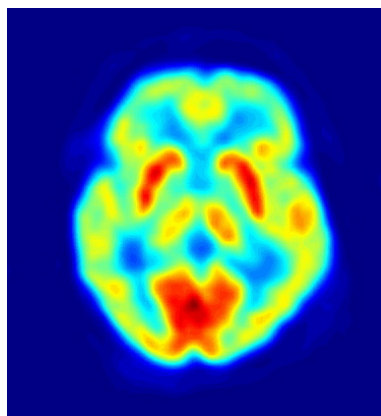


Figura 2.4: Tipica immagine di un'acquisizione PET del cervello.

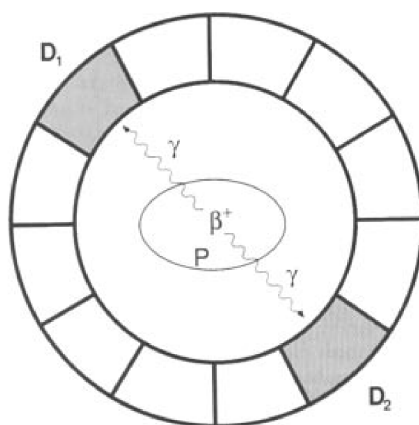


Figura 2.5: Scanner PET. Emissione di positroni e conseguente rilascio di due fotoni catturati dai rilevatori D1 e D2.

zione di composti radioattivi (traccianti gamma-emittenti), la loro emissione può essere rilevata in maniera simile al rilevamento dei raggi-X nell'imaging CT. L'immagine risultante rappresenta la distribuzione dei composti etichettati e può riflettere vari aspetti quali flusso di sangue, metabolismo dell'ossigeno e altro. Nella figura vediamo la PET di una tipica acquisizione di scansione del cervello.

In uno scenario tipico per l'acquisizione di PET, il paziente è circondato da un anello di rilevatori. Quando due rilevatori opposti ricevono contemporaneamente (per esempio in un intervallo di 10^{-9} secondi) un segnale, si assume che il processo di decadimento che lo ha generato, sia avvenuto lungo la congiungente dei due rilevatori (vedi Fig. 2.5). I valori di intensità dell'immagine PET, per ogni pixel, rappresentano il numero di decadimenti nel voxel corrispondente (sezione del tessuto analizzato).

La PET è usata estensivamente in oncologia clinica (per avere rappresentazioni dei tumori e per la ricerca di metastasi) e nelle ricerche cardiologiche e neurologiche. Inoltre, la PET gioca un ruolo sempre maggiore nella verifica della risposta alla terapia, specialmente in particolari

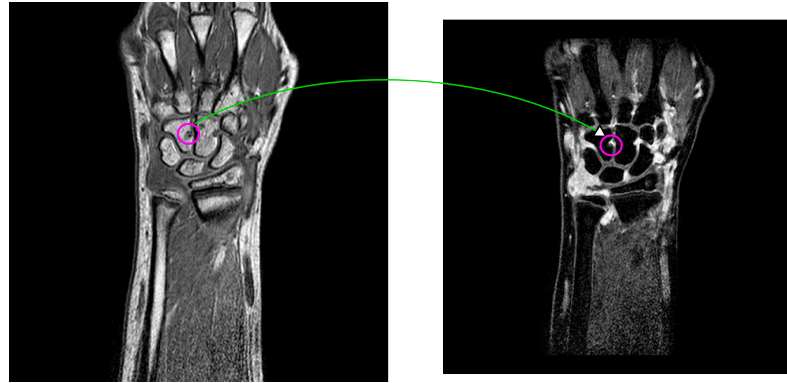


Figura 2.6: La co-registrazione di immagini è la ricerca di una trasformazione spaziale che mappa i punti di un'immagine su quelli di un'altra.

terapie anti-cancro.

2.2 Definizioni e Concetti di Base

Il termine *co-registrazione di immagini* si riferisce al processo di *stima di una trasformazione spaziale ottimale* che permetta di sovrapporre due o più immagini della stessa scena prese in tempi diversi, da diversi punti di vista o con diversi sensori [Zitova and Flusser, 2003]. In altri termini, l'obiettivo di un algoritmi di co-registrazione è quello di determinare la trasformazione spaziale che mappa i punti di un'immagine nei corrispondenti punti dell'immagine che vogliamo co-registrare (fig. 2.6).

Nell'ambito della Visione Computazionale, la co-registrazione è una tecnica ampiamente utilizzata per molte applicazioni tra cui, ad esempio, la creazione di immagini panoramiche [Kourogi et al., 2001, Appel and Navab, 2002], il remote sensing [Habib and Al Ruzouq, 2005, Inglada et al., 2007], la microscopia [Tsai et al., 2005, Yano and Kumazawa, 2004], la robotica [Dedeoglu et al., 2007] e, ovviamente, il medical imaging di cui mi sono occupato durante il lavoro di tesi.

In generale, al di là dello specifico obiettivo perseguito nella particolare applicazione, è possibile raggruppare i diversi algoritmi di co-registrazione in base alla modalità con cui vengono acquisite le immagini di input. Pertanto, si hanno algoritmi ottimizzati per lavorare su coppie di immagini raffiguranti la stessa *scena* ma acquisite:

- da punti di vista differenti (*multiview analysis*)
- in tempi differenti (*multitemporal analysis*)
- mediante differenti tipologie di sensori (*multimodal analysis*)

Infine, è importante ricordare una quarta categoria, in cui si cerca di co-registrare un'immagine con un modello sintetico (*atlas-based analysis*).

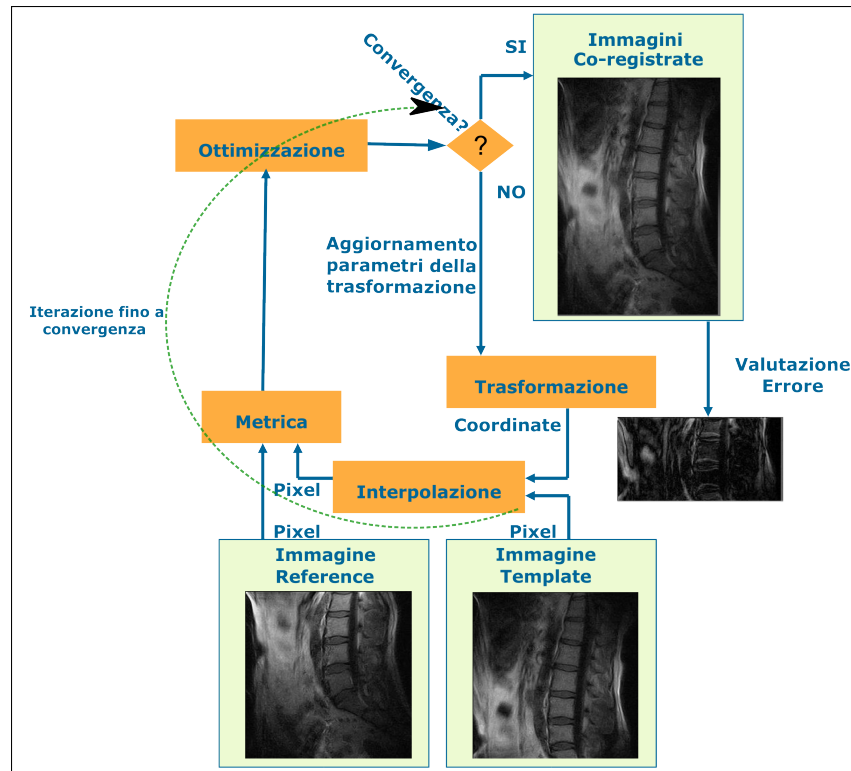


Figura 2.7: Framework generale per la co-registrazione di due immagini.

Per la diversità delle immagini che devono essere co-registrate e per le molteplici situazioni in cui è richiesta la co-registrazione, non esiste (e probabilmente non può esistere) un metodo universale applicabile in ogni circostanza. Ciò a cui si è assistito, pertanto, è l'affermarsi di diversi metodi, ciascuno dei quali si è rivelato efficiente in un ambito specifico. Tali metodi differiscono per alcune scelte fondamentali a livello architetturale e algoritmico. Ad esempio, un primo elemento distintivo riguarda il tipo di deformazione geometrica tra le immagini che si cerca di stimare; altri elementi sono la misura di similarità usata per determinare quanto vicini si è al risultato atteso, la tecnica di interpolazione per assegnare un valore ai pixel dell'immagine di input che, a seguito della trasformazione non risultano appartenere alla griglia bi o tri-dimensionale dell'immagine di output. Infine, è di fondamentale importanza la scelta del metodo di esplorazione dello spazio dei parametri durante la stima di quelli ottimali (cui è associata la trasformazione di co-registrazione desiderata).

Per orientarsi all'interno di questa possibile infinita gamma di soluzioni, è divenuta standard la seguente suddivisione in *sotto-problemi* distinti della co-registrazione:

- Stima della trasformazione.
- Misura della *distanza* (detta metrica) tra le immagini.
- Interpolazione.
- Ottimizzazione

Tutti gli algoritmi di co-registrazione si distinguono tra loro per la particolare soluzione usata per risolvere i quattro precedenti sotto-problemi. Tali scelte vengono operate a seguito della particolare modalità di acquisizione della coppia di immagini, del tipo di rumore e dell'accuratezza desiderata nella stima della trasformazione ottimale.

Per sintetizzare opportunamente la precedente suddivisione, in figura 2.7) è rappresentato schematicamente il flusso algoritmico di un generico metodo di co-registrazione.

In letteratura ci si riferisce alle due immagini di input da co-registrare come *immagine reference* (quella tra le due che resta fissa) e $R(x)$ e *immagine template* (ovvero quella mobile, cui si applica in pratica la trasformazione) $T(x)$. Il vettore x rappresenta una posizione nello spazio N -dimensionale delle immagini. In generale $N = 2$ oppure, più di frequente nel campo delle immagini mediche, $N = 3$.

Nella Figura 2.7, il blocco Trasformazione, rappresenta la trasformazione dei punti dallo spazio dell'immagine fissa a quello dell'immagine mobile. Metrica è una misura quantitativa che dice quanto bene l'immagine *reference* è allineata con l'immagine *template* trasformata. Questa misura forma il criterio quantitativo usato per la procedura di Ottimizzazione sullo spazio di ricerca definito dai parametri della trasformazione. L'Interpolazione, infine, è usata per valutare l'intensità dei punti dell'immagine mobile nei punti fuori griglia.

Alla luce di tale schematizzazione algoritmica, si è immediato constatare che la co-registrazione è, in ultima analisi, un problema di ottimizzazione il cui obiettivo è quello di trovare la mappatura spaziale mediante cui l'immagine mobile viene trasformata sino ad allinearsi con quella fissa.

2.3 Descrizione degli Algoritmi per la Co-registrazione di Immagini

Uno dei criteri più usati per la classificazione dei metodi di co-registrazione si riferisce al modo in cui si confrontano le due immagini di input [Maintz and Viergever, 1998, Dawant, 2002, Zitova and Flusser, 2003]. Da tale punto di vista, è possibile individuare quattro categorie principali di algoritmi.

Co-registrazione manuale. In questo contesto, all'utente (ad esempio un radiologo) viene richiesto allineare le immagini visivamente facendo uso di strumenti software di image processing dotati di interfaccia grafica particolarmente sofisticata al punto da permettere un'agevole manipolazione dei dati. Molte applicazioni mediche (vedi ad es. [IH et al., 1996]) forniscono i mezzi per una co-registrazione manuale per allineare diversi tipi di immagini. Questo tipo di co-registrazione, tuttavia, ha dei limiti importanti. Tra questi, il più importante riguarda l'accuratezza, che dipende dal giudizio e dall'esperienza dell'utente in quanto, in generale, utenti differenti ottengono risultati differenti. La metodologia manuale, quindi, è quella meno interessante e non è stata presa in considerazione nel contesto della tesi dal momento che l'obiettivo del lavoro è stato proprio il fornire al medico (o a chi analizza le immagini), un mezzo per poter fondere le infor-

mazioni contenute nelle diverse immagini, in maniera automatica, evitando, allo stesso tempo, inutili sprechi di tempo.

Co-Registrazione landmark-based. La co-registrazione basata sui landmark (ovvero marcatori fissati a priori) consiste, essenzialmente, nell'identificazione delle posizioni di punti corrispondenti nelle due immagini e nella successiva determinazione della trasformazione che allinea le coppie di questi di punti. Esempi interessanti di tale approccio sono presenti in [Rohr et al., 2001, Johnson and Christensen, 2002, Pennec et al., 2008, Würz and Rohr, 2008].

Esistono due tipi di marcatori: quelli interni e quelli esterni. I marcatori interni, noti comunemente come marcatori anatomici, sono caratteristiche anatomiche riscontrabili e identificabili nelle immagini. La loro identificazione e catalogazione viene fatta dagli esperti grazie ad un software che permetta la definizione delle corrispondenti strutture anatomiche. I marcatori esterni, invece, sono oggetti attaccati al paziente durante l'acquisizione delle immagini, devono essere oggetti visibili e facilmente identificabili.

Il procedimento per effettuare una co-registrazione landmark-based consta essenzialmente di due passaggi:

1. identificazione e accoppiamento del landmark (anatomici o esterni) nelle immagini *reference* e *template*
2. calcolo della trasformazione geometrica che minimizza la distanza tra le coordinate di landmark

Un'altra definizione più formale di co-registrazione landmark-based è la seguente:

Dati due insiemi di N punti corrispondenti, $P = \{p_i\}$ e $Q = \{q_i\}$ (i punti delle coppie di landmark), cerchiamo una trasformazione T che minimizzi la radice quadrata della distanza tra punti corrispondenti.

Co-Registrazione surface-based. La co-registrazione surface-based coinvolge l'estrazione di superfici degli oggetti (anatomici) delle immagini e la determinazione delle trasformazioni che minimizzano la distanza tra superfici corrispondenti. Tra gli altri, è utile citare alcuni dei primi lavori riguardanti tale approccio: [Pelizzari et al., 1989, Grimson et al., 1996, Herring et al., 1998].

A differenza della co-registrazione landmark-based in cui i marcatori vengono identificati manualmente, le tecniche surface-based richiedono la ricostruzione delle superfici da un insieme di contorni segmentati nelle varie immagini. La riuscita di questi metodi dipende essenzialmente dalla fase di segmentazione.

Besl e McKay [Besl and McKay, 1992] hanno presentato una strategia di co-registrazione general-purpose nota come "Iterative Closest Point (ICP)". Per ogni iterazione del processo di co-registrazione, il punto più vicino in una superficie viene determinato da tutti i punti relativamente alla superficie corrispondente. Le corrispondenze di questi punti sono poi utilizzate per allineare le immagini ottimizzando la trasformazione.

Co-Registrazione intensity-based. La co-registrazione basata sull'intensità delle immagini è forse quella più utilizzata in letteratura. Da un punto di vista statistico, un'immagine può essere vista come una distribuzione di una variabile casuale (l'intensità delle immagini). La co-registrazione basata sull'intensità si basa sulla misura della similarità, o metrica, delle immagini da allineare, e sull'ottimizzazione, ottenuta modificando i parametri della trasformazione, di questa misura.

2.3.1 Misura di Similarità e Metriche per la Co-registrazione

Come anticipato, il metodo di co-registrazione intensity-based è il più diffuso e si basa sul presupposto che sia possibile definire una metrica tra le immagini. La metrica, pertanto, va intesa come una generica misura quantitativa che dice quanto bene le immagini, *reference* e *template* (trasformata), sono allineate. Può basarsi, per esempio, sulle differenze tra le intensità delle immagini (cross correlation, *ssd*), su informazioni statistiche (mutual information), su relazioni nello spazio delle frequenze delle immagini (phase correlation) o su altre informazioni. La selezione del tipo di metrica da utilizzare dipende fortemente dal tipo di co-registrazione che deve essere risolto. Alcune metriche hanno un largo spettro di cattura, altre richiedono una inizializzazione vicina alla posizione ottimale. Alcune metriche sono adatte per immagini acquisite con la stessa modalità, altre per diverse modalità. Non esiste, in definitiva, una regola ben definita per decidere la metrica da utilizzare. Le seguenti sono le più usate e quelle che si sono rivelate più versatili ed efficienti dal punto di vista dei risultati ottenuti.

Somma dei quadrati delle differenze delle intensità (SSD) La metrica SSD (acronimo derivante dall'espressione inglese *Squared Sum Difference*), è utilizzata per co-registrazioni di immagini che condividono la stessa modalità (intra-modality). Esempi di applicazione di tale metrica sono: [Weizhao Zhao Young, 1993, Vaarkamp et al., 2000].

Per stimare tale metrica si calcola la media della somma dei quadrati delle differenze delle intensità tra coppie corrispondenti di punti delle immagini da co-registrare. Date le immagini A e B il valore della SSD è dato da:

$$MS(A, B) = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (A_i - B_i^T)^2$$

dove A_i è l' i -esimo pixel dell'immagine A , B_i è l' i -esimo pixel dell'immagine B , N è il numero di pixel dell'immagine A e T è la trasformazione.

Coefficiente di cross-correlazione (CC) Il coefficiente di cross-correlazione, come già la metrica SSD, è utilizzato per co-registrazioni intra-modality. Date due immagini A e B il coefficiente CC è dato dalla seguente espressione

$$CC(A, B) = -1 \times \frac{\sum_{i=1}^N ((A_i - \bar{A}) \cdot (B_i^T - \bar{B}))}{\sqrt{\sum_{i=1}^N (A_i - \bar{A})^2 \cdot \sum_{i=1}^N (B_i^T - \bar{B})^2}} \quad (2.1)$$

dove A_i è l' i -esimo pixel dell'immagine A , B_i è l' i -esimo pixel dell'immagine B , \bar{A} e \bar{B} sono i valori medi delle intensità delle immagini A e B rispettivamente, N è il numero di pixel dell'immagine A e T è la trasformazione. Esempi di applicazione di tale metrica sono: [Andronache et al., 2006, Calvini et al., 2009].

Mutual Information La Mutual Information (MI) calcola l'informazione in "comune" tra due immagini A e B . Misura l'informazione che una variabile casuale (un'intensità dell'immagine *reference*) dice rispetto ad un'altra variabile casuale (un'intensità dell'immagine *template*). Il vantaggio maggiore che si ha nell'usare la MI è che non c'è bisogno di specificare la forma di dipendenza tra le variabili e ciò rende la MI adatta alla co-registrazione multi-modale. I lavori seminali che hanno portato all'affermazione della MI per la co-registrazione di immagini sono: [Iii et al., 1995, Mattes et al., 2003].

Più formalmente la *mutual information* è definita in termini di entropia [Shannon, 1948]. Sia

$$H(A) \equiv - \int p_A(a) \log p_A(a) da$$

l'entropia di una variabile casuale A , e $H(B)$ l'entropia di una variabile casuale B e sia

$$H(A, B) \equiv - \int p_{AB}(a, b) \log p_{AB}(a, b) dadb$$

l'entropia congiunta di A e B . Se A e B sono indipendenti allora

$$p_{AB}(a, b) = p_A(a) p_B(b)$$

e

$$H(A, B) = H(A) + H(B)$$

Se tra A e B c'è una certa dipendenza si avrà invece

$$H(A, B) < H(A) + H(B)$$

La differenza

$$I(A, B) = H(A) + H(B) - H(A, B)$$

è chiamata *Mutual Information*. Se le immagini *reference* e *template* sono allineate la MI raggiunge il valore massimo.

2.3.2 Classi di Trasformazione per la Co-registrazione

Una distinzione fondamentale tra le diverse tecniche di co-registrazione è quella fra tecniche che fanno uso di trasformazioni basate su modelli rigidi (o trasformazione rigida) e quelle

che, invece, si basano su modelli deformabili (o trasformazione non-rigida). Il termine co-registrazione non-rigida si riferisce ad una classe di metodi in cui le immagini hanno differenze geometriche che non possono essere modellate da trasformazioni di similarità (rotazione, traslazione e trasformazione di scala).

Il modello, rigido o deformabile, preso in considerazione, comunque, tiene conto delle caratteristiche (fisiche o ottiche) inerenti alla trasformazione che trasforma un'immagine sull'altra. Una trasformazione può essere rigida, se mantiene invariate le lunghezze e gli angoli (isometria), non rigida se apporta delle deformazioni. Un'altra distinzione può essere quella di considerare trasformazioni lineari e non-lineari (natura della trasformazione).

I modelli di funzioni di trasformazione possono essere divisi anche in due grandi categorie a seconda dell'ammontare di dati delle immagini che utilizzano come loro supporto. Avremo dei modelli globali se la funzione di trasformazione sarà applicata a tutta l'immagine, avremo dei modelli locali se la trasformazione si applicherà in maniera diversa per diverse zone dell'immagine (dominio della trasformazione).

La scelta della trasformazione per la co-registrazione, dovrebbe essere dettata dalle presunte trasformazioni o dalle eventuali deformazioni che ci sono tra le immagini e che si vogliono recuperare, dai tipi di immagine che stiamo considerando e dal tipo di accuratezza che cerchiamo.

Molto del lavoro iniziale fatto nel campo della co-registrazione di immagini mediche ha riguardato la co-registrazione di immagini cerebrali dello stesso soggetto acquisite secondo differenti modalità (MRI, CT o PET) [Pelizzari et al., 1989]. Per queste applicazioni l'uso di un modello di trasformazione rigida è sufficiente, dato che i cambiamenti di forma e posizione del cervello sono trascurabili nel tempo relativamente breve fra le varie acquisizioni. Tuttavia, in molte tipologie di immagini mediche, il tipo di deformazione non può essere trattato come trasformazione rigida. In generale ciò può avvenire in tre casi differenti:

1. registrazione intra-patient ma a tempi diversi con possibili cambiamenti morfologici nella parte su cui si esegue l'analisi;
2. registrazione inter-patient, a causa delle naturali differenze anatomiche tra soggetti diversi;
3. registrazione finalizzata alla correzione degli eventuali artefatti e distorsioni, sia nella fusione di immagini multi-modali sia nel mosaicing.

Deformazioni del primo tipo si hanno, ad esempio, nel caso di variazioni dovute alla crescita (di parti anatomiche, per esempio ossa) o ad interventi chirurgici, o a processi degenerativi, come nel caso di malattie come l'Alzheimer, sclerosi multipla o tumori maligni [Hill et al., 2001]. Nel caso di crescita o di processi degenerativi, i cambiamenti sono incrementali e nella maggior parte dei casi possono essere rappresentati da una trasformazione differenziabile. In alcune condizioni ciò può essere vero anche nel caso di variazioni dovute ad operazioni chirurgiche.

Deformazioni del tipo 2 si incontrano quando si confronta l'anatomia di persone diverse. Ad esempio le differenze neuro-anatomiche fra i cervelli di due persone diverse sono solita-

mente molte, in modo particolare nella corteccia cerebrale. Per confrontare variazioni strutturali fra individui si può procedere co-registrando le immagini di ogni individuo ad una immagine *atlante*, in maniera da riportare tutto ad un unico sistema di riferimento da usare per il confronto [Hajnal et al., 2001].

Deformazioni del terzo tipo si riscontrano, ad esempio, nel caso di immagini da risonanza magnetica (MR). Ad esempio, immagini acquisite con il protocollo EPI (Echo Planar Image), possono presentare una severa distorsione geometrica. La distorsione dipende dal tipo di tessuto, dall'orientazione del soggetto rispetto al sensore e dal processo stesso di acquisizione dell'immagine MR. La conoscenza della fisica del processo di acquisizione può fornire vincoli alla stima della deformazione.

Chiaramente, l'ipotesi che la trasformazione ottimale sia rigida o affine è molto restrittiva e in molti casi non è verificata [Hawkes et al., 2004]. Pertanto, gran parte del lavoro recente sulla co-registrazione di immagini mediche si è occupato dello sviluppo di tecniche non rigide per applicazioni che vanno dalla correzione della deformazione di tessuti morbidi, che può occorrere durante il processo di imaging o un'operazione [Ferrant et al., 2002], alla modellizzazione della neuro-anatomia degli anziani [Thompson et al., 2001] e dei giovani [Thompson et al., 2000].

Trasformazione rigida

Le trasformazioni del corpo rigido e quelle affini definiscono le trasformazioni rigide in cui le coordinate trasformate sono le trasformazioni lineari delle coordinate originali.

Modello rigido Il modello di corpo rigido include solo le traslazioni e le rotoazioni. Gli oggetti non cambiano forma. La distanza tra due punti nell'immagine *template* viene preservata dopo la trasformazione che la co-registra all'immagine *reference*.

Modello affine Il modello affine [Zhang and Rangarajan, 2004] include la traslazione, la rotazione e la scalatura. Il parallelismo verrà preservato se linee diritte dell'immagine *reference* verranno mappate su linee diritte nell'immagine *template*.

Trasformazione deformabile

La formulazione generale della co-registrazione deformabile è la minimizzazione dell'energia o di una funzione costo. La funzione costo, la funzione obiettivo dell'ottimizzatore, è definita come

$$cost = \int_{volume} deformazione - \int_{volume} similarità$$

Il termine di similarità si comporta come una forza esterna che massimizza la similarità tra le immagini e può essere sia la distanza tra landmark (landmark anatomici) sia una delle metriche analizzate in precedenza (SSD, CC, o MI).

Il termine di deformazione tiene conto del movimento dell'oggetto che deve essere co-registrato. Il movimento dipende dalle proprietà fisiche dell'oggetto, può essere una deformazione elastica lineare, una deformazione tipo fluido viscoso o avere altre forme più complicate.

Trasformazione derivata dai modelli di deformazione elastica Il criterio della co-registrazione elastica [Bajcsy and Kovacic, 1989, Thompson and Toga, 1996] è quello di immaginare il processo di co-registrazione come la deformazione di un oggetto elastico sottoposto a forze di corpi esterni. Il movimento di oggetti elastici è governato dalle equazioni elastica lineare di Navier:

$$\mu \nabla^2 \vec{u} + (\lambda + \mu) \nabla (\nabla \cdot \vec{u}) + \vec{f} = 0 \quad (2.2)$$

dove \vec{u} è il campo di deformazione, \vec{f} è la forza esterna, λ e μ sono costanti elastiche che determinano le proprietà del materiale dell'oggetto che deve essere registrato.

Trasformazione derivata dai modelli dei fluidi viscosi In [Christensen et al., 1996], gli autori proposero un modello di fluidi viscosi che fosse capace di tenere in considerazione grandi deformazioni preservando la continuità della deformazione dell'oggetto da co-registrare. Il modello proposto, a differenza di quello elastico lineare, può modellare anche deformazioni locali.

Finite Element Model (FEM) Nel modello ad elementi finiti (FEM), l'equazione 2.2 è risolta per un insieme discreto di nodi su una *mesh* (maglia) di elementi limitati [Gladilin et al., 2006, Tanner et al., 2001]. In questo metodo, in generale e semplificando molto, l'immagine viene segmentata nei diversi tessuti di interesse, si genera il volume delle mesh per lo specifico tessuto e a questi si assegnano le proprietà del materiale che rappresentano come vincoli di deformazione. Come detto nell'introdurre le trasformazioni deformabili, le forze esterne possono essere sia il gradiente della misura di similarità (SSD, CC, o MI), sia la distanza tra landmark (landmark anatomici). Il modello FEM si adatta bene alla chirurgia guidata attraverso le immagini quando si seguono e si visualizzano i movimento dei tessuti.

Radial Basis Function (RBF) La co-registrazione deformabile può essere anche realizzata rappresentando il campo di deformazione attraverso una combinazione lineare di basi di funzioni radiali, che possono essere o polinomi di un grado prefissato a priori oppure modelli più flessibili e robusti quali le thine-plate spline [Gay Bellile et al., 2006, Eriksson and Astrom, 2006] oppure le BSpline [Rueckert et al., 1999, Mattes et al., 2003] o altro ancora. Una formulazione generale del problema è del tipo:

$$\begin{bmatrix} x' \\ y' \\ z' \\ 1 \end{bmatrix} = T_n \cdot \begin{bmatrix} f_1(x, y, z) \\ \cdots \\ f_n(x, y, z) \\ 1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} m_{00} & m_{01} & \cdots & m_{0n} \\ m_{10} & m_{11} & \cdots & m_{1n} \\ m_{20} & m_{21} & \cdots & m_{2n} \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} f_1(x, y, z) \\ \cdots \\ f_n(x, y, z) \\ 1 \end{bmatrix}$$

Optical Flow Model Questo approccio per la co-registrazione deformabile è stato presentato da Thirion [Thirion, 1998] e si basa sul concetto di flusso ottico. Questo metodo sarà analizzato più in dettaglio nel paragrafo 2.4.

2.3.3 Ottimizzazione

Indipendentemente dal tipo di rappresentazione scelta e dalla classe di trasformazioni usate, il processo di co-registrazione consiste in pratica nella minimizzazione di una funzione costo. Dopo aver selezionato le caratteristiche attraverso le quali rappresentare il contenuto informativo dell'immagine, la scelta della funzione costo è sostanzialmente equivalente a definire una metrica nello spazio di tali caratteristiche. Inoltre la scelta della funzione costo ha delle ripercussioni pesanti sul tipo di tecnica di minimizzazione utilizzabile nella risoluzione del problema. Ad esempio, spesso si tende a definire la funzione costo in modo tale da ottenere un problema ai minimi quadrati, la cui soluzione, a meno di problemi tecnici dovuti al numero delle variabili, è relativamente semplice e soprattutto ha un'unica soluzione globale.

Trovare il massimo della metrica è un problema di ottimizzazione multidimensionale dove il numero di dimensioni corrisponde ai gradi di libertà della trasformazione geometrica aspettata. Questo compito è demandato all'ottimizzatore la cui scelta dipende quindi dal tipo di trasformazione utilizzato.

Più in generale, se la funzione costo è sufficientemente regolare, vi sono a disposizione un gran numero di tecniche standard di ottimizzazione (vedi ad es. [Wright, 1999]). Nella lista che segue elenchiamo i metodi a nostro giudizio di più generale applicabilità, con il riferimento ad alcuni dei lavori in cui il metodo viene applicato al problema della co-registrazione di immagini:

- discesa del gradiente e sue varie modifiche o adattamenti per renderla più efficiente (usata, ad esempio in [Rueckert et al., 1999] o [Johnson and Christensen, 2002]).
- metodi pseudo-Newton, in cui le componenti del gradiente vengono riscalate con termini dipendenti dalla matrice Hessiana, come ad es. il metodo di Levenberg-Marquardt (usato ad esempio in [Hamadeh et al., 1995, Jonić et al., 2001])
- discesa del gradiente stocastica, in cui il gradiente viene stimato e non calcolato esattamente [Iii et al., 1995]
- *simulated annealing* [Ritter et al., 1999]

Un problema che si incontra di frequente è la presenza di molti minimi locali. Un modo per ovviare al problema è l'utilizzo di metodi di ottimizzazione esplicitamente globali (come il simulated annealing) che però sono estremamente lenti. Alternativamente, una strategia molto usata è quella di effettuare più di una ottimizzazione, a diversi livelli di precisione. Una applicazione tipica di questo principio è la co-registrazione in multi-risoluzione. Ne parleremo a breve più dettagliatamente.

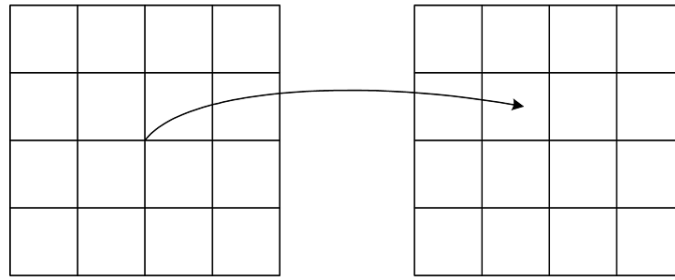


Figura 2.8: Esempio 2D di mapping tra coordinate: il punto nell'immagine a sinistra sulla griglia va a finire in un punto fuori dalla griglia dell'immagine a destra. Questo richiede l'utilizzo dell'interpolazione.

Un altro possibile problema è inerente all'utilizzo, abbastanza comune, di funzioni costo molto sensibili ad errori nei dati. L'esempio più ovvio riguarda le funzioni costo dipendenti quadraticamente dai dati che, sebbene offrano grandi vantaggi dal punto di vista computazionale, sono relativamente instabili rispetto a piccole variazioni nei dati, con ovvie conseguenze sulla convergenza dei metodi di ottimizzazione. Per tali ragioni è a volte consigliabile l'utilizzo di funzioni costo robuste, o l'introduzione di fattori di regolarizzazione. Nel primo caso le funzioni costo o le misure di similarità convenzionali vengono sostituite da versioni meno instabili in presenza di errori nei dati [Kim and Fessler, 2004, Stewart et al., 2003]. Nel secondo caso l'errore sui dati viene controbilanciato da un *penalty* sulla complessità della classe di trasformazione, con l'effetto di regolarizzare la soluzione [Johnson and Christensen, 2002, Stefanescu et al., 2004]. Questa seconda strategia si rivela spesso necessaria nel caso di registrazione non-parametrica.

Per concludere questa breve sezione introduttiva sulle tecniche di ottimizzazione relative alla co-registrazione di immagini, è opportuno notare come alcuni metodi di co-registrazione abbiano dato luogo a tecniche di ottimizzazione specifiche. Un notevole esempio, inizialmente ideato per la co-registrazione rigida in 3D ma utilizzabile anche per immagini 2D, è il già citato Iterated Closest Point (ICP) [Besl and McKay, 1992, Stewart et al., 2003].

2.3.4 Interpolazione

Quando all'immagine mobile si applica la trasformazione si rende necessario calcolare l'intensità di quei punti che andranno fuori dalla griglia (vedi per es. la Fig. 2.8)

Per fare ciò si utilizzerà un interpolatore la cui scelta sarà fatta in base a criteri quali accuratezza e velocità. Come metodi di interpolazione abbiamo il nearest neighbor, l'interpolazione lineare, interpolazione Bspline ecc.

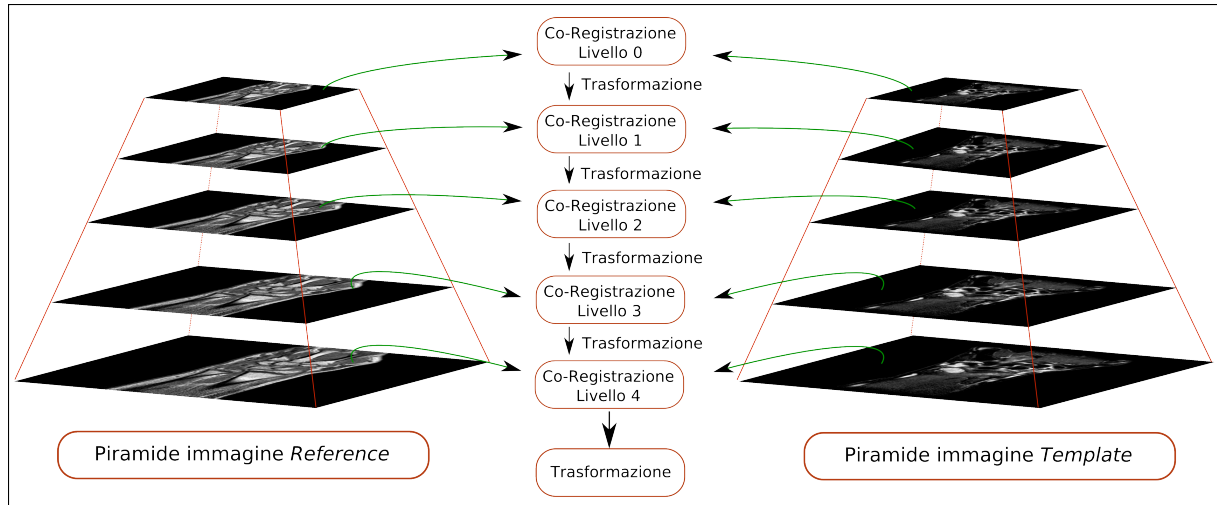


Figura 2.9: Rappresentazione concettuale del processo di co-registrazione multi-risoluzione.

2.3.5 Co-Registrazione Multi-Risoluzione (*coarse-to-fine*)

Dell'approccio a multi-risoluzione, o piramidale, abbiamo già parlato in precedenza quando abbiamo discusso il problema dei minimi locali per l'ottimizzazione. In effetti il metodo a multi-risoluzione (vedi ad es. [Jonić et al., 2001, Thevenaz and Unser, 2000, Umezue et al., 1998, Bajcsy and Kovacic, 1989, Rueckert et al., 1998, Kybic and Unser, 2003, J P W Pluim, 2001]) è un approccio usato per migliorare l'accuratezza, la robustezza e la velocità della co-registrazione. L'idea base è che la co-registrazione avviene prima ad una bassa risoluzione (*coarse*), dove le immagini hanno pochi punti (pixel o voxel), poi, il mapping spaziale determinato al livello *coarse* è utilizzato per inizializzare il passo successivo ad una risoluzione maggiore. Il processo si ripete iterativamente fino a raggiungere la risoluzione più alta (*fine*). La strategia *coarse-to-fine* è un approccio efficiente per accelerare il processo di co-registrazione e rendere il procedimento robusto, eliminando i minimi locali alle risoluzioni più basse. L'intero procedimento, diviso in diversi livelli di risoluzione, è mostrato nella Figura 2.9.

2.4 Uso di Modelli Diffusivi ed Algoritmo di Thirion

Un dei possibili approcci per la co-registrazione di immagini è quello che si ispira ai modelli diffusivi [Thirion, 1998]. Date due immagini da allineare, l'idea è quella di considerare i bordi degli oggetti contenuti in una delle due immagini come membrane semipermeabili attraverso cui l'altra immagine, considerata come una griglia deformabile, può diffondere sotto l'azione di forze applicate da effettori situati sulle membrane. Questo concetto, analogo ai "demoni di Maxwell" ha delle similitudini con i modelli basati sull'attrazione e si basa sul concetto di *flusso ottico*.

2.4.1 Il concetto di attrazione

Un modo diffuso e intuitivo di considerare le corrispondenze tra gli oggetti delle immagini da registrare è basato su un'analogia con l'attrazione. Un esempio è la forza gravitazionale: un punto P di un modello deformabile M è attratto da tutti i punti simili P' di S ¹. Per esempio, siano $K(P, P')$ una misura di similarità, e $D(P, P')$ una certa definizione di distanza, allora la forza \vec{f} dovuta a tutti i punti dell'insieme S può essere scritta come

$$\vec{f}(P) = \sum_{P' \in S} \frac{K(P, P')}{D(P, P')} \vec{PP'}.$$

M è deformato secondo queste forze e secondo le sue forze interne. Un modo meno costoso computazionalmente che tener conto di tutti i punti di S è quello di scegliere per il calcolo della forza solo quei punti più *vicini* e più *simili* (nel senso della definizione di distanza e di similarità data) a P . Rimane poi da bilanciare queste due caratteristiche e pesarle opportunamente. Per esempio in alcuni metodi di registrazione (ICP o snake) si guardano solo i punti di contorno (degli oggetti) e si considerano i punti di S (immagine *reference*) e di M (immagine *template*) di eguale similarità, rendendo così il fattore di vicinanza quello più importante. In altri casi, si dà maggior importanza alla misura di similarità che alla distanza. Esempio tipico sono le tecniche di correlazione, in cui il punto P di M è attratto dai punti P' di S che massimizzano una funzione $K(P, P')$. Il fattore distanza dirà se il punto P' è o meno in una finestra di correlazione di P .

Un punto di attrazione può essere considerato come un minimo di un campo di potenziale. Differenziando il campo di potenziale si ottiene un'espressione locale della forza. Tendendo conto del concetto di similarità e di distanza il differenziale darà le forze che sono dirette lungo i punti più simili e più vicini ma solo con approssimazione locale.

2.4.2 Il flusso ottico

Un metodo particolare utilizzato per trovare piccole deformazioni in sequenze temporali di immagini è il flusso ottico. Sia s l'intensità dell'immagine *reference* S e m l'intensità dell'immagine *template* M in un dato punto P . L'idea base del flusso ottico è quella di considerare l'intensità di un oggetto che si muove, costante nel tempo. Ciò porta, per piccoli spostamenti, a definire la velocità nell'equazione del flusso ottico:

$$\vec{v} \cdot \vec{\nabla} s = m - s.$$

Questo vincolo non è sufficiente a definire la velocità \vec{v} . Una possibile soluzione è quella di regolarizzare il problema per ottenere il valore locale di \vec{v} . Un'altra soluzione è quella di considerare che il punto finale di \vec{v} è il punto più vicino dell'ipersuperficie per m , rispetto alla traslazione spaziale (x, y, z) (Fig. 2.10) il che porta all'equazione:

¹ M e S sono gli equivalenti dell'immagine mobile e fissa nel framework della registrazione.

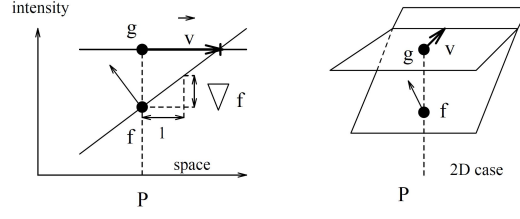


Figura 2.10: Velocità istantanea dall'immagine M all'immagine S .

$$\vec{v} = \frac{(m - s) \vec{\nabla}s}{(\vec{\nabla}s)^2}. \quad (2.3)$$

Per valori che tendono a zero di $\vec{\nabla}s$ il valore di \vec{v} tende all'infinito mentre idealmente per piccoli $\vec{\nabla}s$ dovremmo avere piccoli \vec{v} . Una soluzione è moltiplicare l'equazione 2.3 per

$$\left(\frac{(\vec{\nabla}s)^2}{(\vec{\nabla}s)^2 + (m - s)^2} \right)$$

ottenendo all'equazione:

$$\vec{v} = \frac{(m - s) \vec{\nabla}s}{(\vec{\nabla}s)^2 + (m - s)^2}. \quad (2.4)$$

Con questa espressione il flusso ottico può essere calcolato in due passi, prima si calcola il flusso ottico istantaneo per ogni punto di S e poi si regolarizza il campo di deformazione. Quando si parla di flusso ottico \vec{v} è considerata una velocità perché le immagini considerate sono due frame a tempi successivi: \vec{v} è lo spostamento durante l'intervallo di tempo tra i due frame. Quando consideriamo due immagini (mediche) in genere non c'è il fattore temporale e quindi è più semplice vedere \vec{v} solo come uno spostamento.

2.4.3 Modelli diffusivi

Introduciamo ora il concetto di modelli diffusivi con un parallelo con i demoni di Maxwell.

Il concetto di demone fu introdotto da Maxwell per illustrare un paradosso della termodinamica. Supponiamo di avere un gas, diviso da una membrana semipermeabile, composto da due tipi di particelle, a e b . Supponiamo che la membrana contenga dei "demoni" capaci di distinguere i due tipi di particelle e quindi di collocare da una parte le particelle di tipo a e dall'altra quelle di tipo b . Questo processo porterebbe ad un abbassamento dell'entropia, cosa questa in contraddizione con il secondo principio della termodinamica. Il paradosso si risolve tenendo conto dell'entropia generata dai demoni nel riconoscere le particelle il che fa sì che l'entropia totale del sistema aumenti.

Applichiamo ora l'idea dei demoni alla registrazione di immagini. L'obiettivo è quello di allineare un'immagine M (*template*) con un'immagine S (*reference*): M deve essere deformata

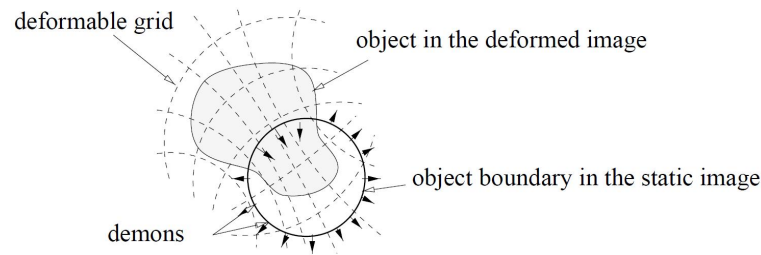


Figura 2.11: Modelli diffusivi: un'immagine, considerata come una griglia deformabile, diffonde attraverso i contorni di un oggetto O dell'immagine statica sotto l'azione di affettori, chiamati demoni, situati sul contorno di O .

per corrispondere quanto più è possibile con S . Assumiamo (Fig. 2.11) che il contorno di un oggetto O in S sia una membrana e distribuiamo i nostri demoni su questo contorno. Assumiamo anche di essere capaci di determinare localmente, per ogni punto del contorno di O , un vettore perpendicolare a questo contorno e orientato dall'interno verso l'esterno dell'oggetto O (per fare questo si può per esempio utilizzare il gradiente dell'immagine S). Ancora assumiamo che M sia una griglia deformabile i cui vertici sono particelle che possono essere classificate come particelle *dentro* o particelle *fuori*. La rigidità della griglia deformabile M è determinata dalle relazioni tra queste particelle, e comportamenti differenti, dal totalmente rigido al totalmente deformabile, possono ottenersi cambiando queste relazioni. In quest'ottica chiamiamo M un modello diffusivo e diamo una definizione informale di demone:

un demone è un effettore situato in un punto P del contorno di un oggetto O . Agisce localmente per spingere il modello M dentro O se il corrispondente punto di M è etichettato come "dentro" o lo spinge fuori se è etichettato come "fuori".

La polarità (dentro-fuori) è centrale per i modelli diffusivi, mentre la distanza è mono influente.

Un semplice esempio di modello diffusivo Per illustrare il principio della diffusione consideriamo un semplice caso in cui le due immagini da registrare contengono un disco in differenti posizioni, limitando le trasformazioni alla sola traslazione. Affrontiamo il problema considerando sia un approccio con gli attrattori sia un approccio con i modelli diffusivi (vedi Figura 2.12).

- Nel caso degli attrattori è naturale suddividere uniformemente il bordo del disco nell'immagine mobile e applicare forze dirette lungo i punti più vicini, i punti d'attrazione, del disco sull'immagine fissa: la distanza è cruciale
- Nel caso dell'approccio con i modelli diffusivi, suddividiamo uniformemente il bordo del disco nell'immagine fissa e ogni punto diventa un demone. La forza che il demone eserciterà è diretta dall'interno verso l'esterno del disco se il punto corrispondente sul disco dell'immagine mobile è etichettato come "fuori", e al contrario se è etichettato come "dentro": in questo caso la polarità è centrale.

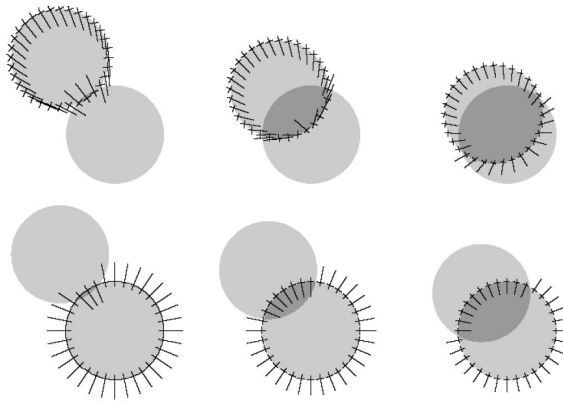


Figura 2.12: Tre iterazioni di un modello basato su attrattori (riga sopra) e su un modello diffusivo (riga sotto).

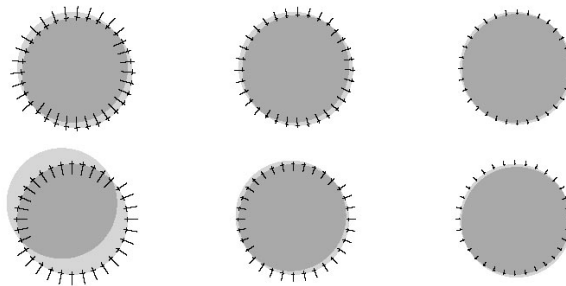


Figura 2.13: Successive iterazioni: sopra attrattori, sotto demoni

Entrambi i metodi sono iterativi e ad ogni iterazione il modello si sposta mosso dalle forze puntuali. Per semplicità potremmo pensare che il modulo delle forze esercitate sia lo stesso per ogni deomone (e per ogni attrattore) per ogni iterazione ma che decresca all'aumentare dei passi fino alla convergenza.

Nella Figura 2.12, le tre immagini in alto rappresentano tre iterazioni usando gli attrattori, quelle in basso le tre iterazioni usando i modelli diffusivi. Si vede che le forze sono chiaramente differenti per i due metodi e ciò non è dovuto al diverso sistema di riferimento dal momento che la trasformazione è rigida. La Figura 2.13 mostra le tre iterazioni successive con gli attrattori (sopra) e i demoni (sotto) e si vede che i due metodi convergono a risultati simili (questo non è vero per ogni caso) e per piccole deformazioni le forze sono simili. E' importante notare che se i due dischi non si sovrappongono inizialmente, allora il metodo basato sui demoni non si può applicare. In altri casi è invece il metodo con gli attrattori che cade in minimi locali errati (vedi la Figura 2.14 per degli esempi).

In definitiva comunque un modello che si basa essenzialmente sulla polarità permette di avere come risultato un buon allineamento.

Integrazione di flusso ottico e modelli diffusivi Ogni punto P dell'immagine *reference* S dove si ha $\vec{\nabla}s \neq 0$ è un iso-contorno $s = I$, dove $I = s(P)$ è costante. L'iso-contorno è la

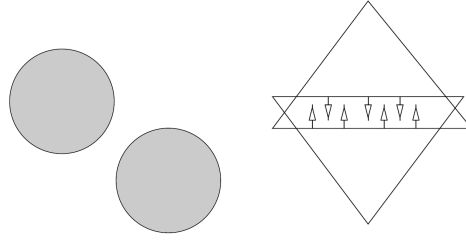


Figura 2.14: Esempi di inizializzazioni problematiche: a sinistra, quando i due oggetti da allineare non si sovrappongono, i modelli diffusivi non sono utilizzabili. A destra, un caso in cui il modello con gli attrattori, che non tiene conto della polarità, cade in un minimo locale.

superficie di separazione tra le regioni che stanno dentro, $s < I$ e quelle che stanno fuori $s > I$. Il confronto tra intensità dell'immagine *template* M con I fornisce un modo automatico di etichettare i punti di M "dentro" e "fuori".

Lo spostamento \vec{v} [Equation 2.4] è paragonabile all'applicazione di una forza elementare \vec{f} durante un passo iterativo, la cui direzione è la stessa di $\vec{\nabla}s$ e la cui orientazione è in accordo con $-\vec{\nabla}s$ se $m < s$ e cioè $m < I$ e con $+\vec{\nabla}s$ se $m > I$. In altre parole la forza f spinge un punto P di M verso l'esterno (cioè $\vec{\nabla}s$) quando P è etichettato come "fuori" ($m > I$), e verso l'interno (cioè $-\vec{\nabla}s$), quando P è etichettato come "interno" ($m < I$), il che corrisponde con la definizione di demone data prima.

2.4.4 Allineamento come un processo iterativo

Così come i modelli deformabili basati sugli attrazione, i modelli diffusivi richiedono uno schema iterativo. L'obiettivo è quello di trovare una trasformazione finale $T \in \mathcal{T}$ (dove \mathcal{T} è l'insieme delle trasformazioni permesse), tra lo spazio \mathcal{M} dell'immagine *template* M e lo spazio \mathcal{S} dell'immagine *reference* S . T è la trasformazione finale di una sequenza di trasformazioni $\{T_0, T_1, \dots, T_i, \dots\} \subset \mathcal{T}$.

Ad ogni passo, la versione deformata $T_i(M)$ dell'immagine *template* M diventa $T_{i+1}(M)$, vincolata da forze "interne" f_{int} generate dalle interazione tra i punti dell'immagine *template*, e da forze "esterne" create dall'interazione tra $T_i(M)$ e S . Ciò può essere descritto con un processo iterativo: \mathcal{T} è l'insieme delle trasformazioni (rigide, affine, spline, free form ecc.) e T_{i+1} è $\delta T_i \circ T_i$ dove δT_i è il movimento residuo creato dall'insieme delle forze elementari applicate dai demoni. Il primo passo è quello di pre-calcolare l'insieme dei demoni D_s , estratto da S , e il secondo passo è una stima iterativa delle deformazioni T dallo spazio \mathcal{M} dell'immagine *template* M e lo spazio \mathcal{S} dell'immagine *reference*.

1. Estrazione dei demoni da S

L'insieme dei demoni D_s è estratto dall'immagine S . D_s può essere l'intera griglia dell'immagine (un demone per pixel Thirion1995) o può essere ristretto ai punti di contorno di S . L'informazione contenuta nel demone può essere la sua posizione spaziale, la sua intensità, una direzione (legata per esempio al gradiente nel punto dove è collocato il demone).

2. Processo iterativo

Si parte con una trasformazione iniziale T_0 (per esempio l'identità) e ad ogni iterazione i si stima T_i . Ogni iterazione è composta da due passi:

- (a) Per ogni demone $P \in D_S$ si calcola la sua forza elementare $\vec{f}_i(P)$ che dipende dalla direzione del demone \vec{d}_s nel punto P e sulla polarità di M nel punto $T^{-1}(P)$.
- (b) Calcolo di T_{i+1} da T_i e da tutte le forze elementari $\{\vec{f}_i(P), P \in D_s\}$.

In alcuni casi il passo (b) può essere decomposto in ulteriori due passi: prima si calcola una deformazione elementare δT_i dalle forze elementari \vec{f}_i , poi $T_{i+1} = \delta T_i \circ T_i$.

CAPITOLO 3

CORREZIONE ADATTIVA DI INTENSITÀ PER LA CO-REGISTRAZIONE MULTI-MODALE

Dopo aver presentato, nel capitolo precedente, il vasto stato dell'arte sulle tecniche e sui metodi di co-registrazione delle immagini mediche, nel prosieguo della tesi verrà descritto il lavoro originale affrontato durante il triennio di dottorato. In particolare, in questo capitolo, si introduce un algoritmo per la *correzione adattiva* e non lineare dell'intensità dell'immagine target sulla base del profilo di intensità dell'immagine reference. L'algoritmo si è dimostrato essere un efficace tecnica di pre-processing per la co-registrazione nel caso multi-modale.

Partendo da un'interessante idea proposta originariamente da [Guimond et al., 2001], durante l'ultimo anno di dottorato ho messo a punto un metodo algoritmico che permette di ottenere tale correzione in maniera efficiente e robusta, superando alcuni dei limiti intrinseci presenti nella proposta iniziale di Guimond e colleghi.

Dal punto di vista pratico, la motivazione principale per lo sviluppo di un tale pre-processing alla co-registrazione deriva dalla necessità di superare alcuni dei problemi noti (descritti in letteratura ad esempio in [Dowson et al., 2006, Bei Jing et al., 2007, Wang and Feng, 2009]), della Mutual Information (MI) (paragrafo 2.3.1 nel capitolo precedente). Infatti, pur se la MI è al momento la misura di similarità più usata nel setting multimodale, diversi autori hanno messo in evidenza che la mancanza di informazione spaziale nel calcolo della MI può rivelarsi dannosa e portare a co-registrazioni errate. Ciò è maggiormente vero nei casi in cui si confrontano immagini la cui distribuzione spaziale dei tessuti di interesse è complessa e articolata.

Come discusso nel capitolo sperimentale, il metodo proposto permette effettivamente di modificare il profilo di intensità dell'immagine target rendendolo confrontabile con quello dell'immagine reference anche in casi difficili in cui alcune delle strutture anatomiche sono visibili

in una sola delle due modalità.

Dopo aver ottenuto la correzione dell'intensità è, ovviamente, possibile usare un qualunque algoritmo di co-registrazione multimodale, lasciando invariate la classe di trasformazione, l'ottimizzatore e l'interpolatore, ma associando loro una delle metriche pensate per co-registrazione mono-modale. Ad esempio, nelle verifiche sperimentali si è usata la misura SSD (paragrafo 2.3.1 del capitolo precedente) e la si è accoppiata all'algoritmo di registrazione di Thirion. L'interesse verso tale scelta è dovuto al fatto che il metodo di Thirion, basato sul flusso ottico, ha come vincolo che l'intensità delle immagini che devono essere co-registrate devono essere le stesse. Come analizzato nel capitolo precedente, la possibilità di utilizzare l'algoritmo di Thirion anche con immagini multi-modalità appare molto interessante poiché i risultati ottenibili con esso, in presenza di lesioni focali o deformazioni localizzate, sono molto accurati e le prestazioni sono migliori di quelle ottenute con altri metodi.

Il resto del capitolo è organizzato come segue. Nel paragrafo 3.1, facendo una breve sintesi dell'articolo [Guimond et al., 2001], si introducono l'idea di base da cui si è partiti e se ne discutono potenzialità e i limiti. Nel paragrafo successivo, 3.2, vengono descritte le modifiche al metodo per superare tali limiti e si fornisce una descrizione schematica della nuova *pipeline* algoritmica. Infine, nei paragrafi successivi si forniscono dettagli più accurati su alcuni dei moduli più importanti che la costituiscono.

3.1 Idee di Base e Metodi Semplificati per la Correzione

In questo paragrafo descriviamo le linee guida ed i principi ispiratori di un metodo automatico per trasformare il profilo di intensità di un'immagine reference in maniera tale da renderlo confrontabile con il corrispondente profilo dell'immagine template. L'ipotesi fondamentale alla base di questo approccio è l'esistenza di una relazione funzionale tra le intensità della maggior parte delle strutture anatomiche visibili nelle due immagini. Tale relazione è stimabile (in maniera approssimata) anche quando le immagini vengono acquisite con modalità differenti. Questa assunzione è sia intuitiva, dal momento che le immagini contengono, indipendentemente dalla modalità, la stessa parte anatomica (almeno parzialmente), sia giustificata dai risultati sperimentali ottenuti.

Il processo di correzione di intensità parte dal definire l'insieme C delle coppie di intensità dei voxel corrispondenti di S e T , le immagini *reference* e *template*. Quindi avremo:

$$C = \{(S(x), T(x)); 1 \leq x \leq N\}$$

dove N è il numero di voxel delle immagini, $S(x)$ e $T(x)$ sono i valori di intensità nel voxel x di S e di T rispettivamente, quando si usa la convenzione di considerare l'immagine come una array uni-dimensionale. Definito C si procede in due modi differenti a seconda che si fa l'assunzione che per ogni valore di intensità di S (1) si ha esattamente un solo valore di intensità corrispondente in T (dipendenza mono-funzionale) o (2) ce ne sta almeno uno o al più due corrispondenti in T (dipendenza bi-funzionale).

3.1.1 Assunzione di dipendenza mono-funzionale

L'obiettivo è modellare la trasformazione che caratterizza la corrispondenza tra le intensità dei voxel in S con quelli di T , sapendo che alcuni punti di C non sono corretti dal momento che, le immagini *template* e *reference*, non sono perfettamente allineate. Se possiamo assumere che ci sia una dipendenza mono-funzionale tra intensità di T e le rispettive di S più una componente stazionaria di rumore gaussiano *bianco* η sui valori di intensità di T , allora possiamo adottare il modello

$$T(x) = f(S(x)) + \eta(x) \quad (3.1)$$

dove f è la funzione sconosciuta che deve essere stimata. Per la ricerca di f si è adottato un robusto stimatore di regressione lineare con cui rimuovere gli outlier di C , e cioè un metodo di minimi quadrati "rifinito" (LTS), seguito da una stima con un metodo di minimi quadrati binario pesato (RLS). La combinazione di questi due metodi fornisce una tecnica di regressione che da una parte individua ed esclude gli outlier e dall'altra assicura che per la stima finale vengano usati il massimo di punti pertinenti.

- *Calcolo LTS*: per lo specifico problema si ci limita ad una stima di f , con i pnti di C , con una funzione polinomiale. Con questa scelta è possibile relazionare le corrispondenze di intensità con un insieme di equazioni della forma

$$T(x) = \theta_0 + \theta_1 S(x) + \theta_2 S(x)^2 + \dots + \theta_p S(x)^p \quad (3.2)$$

dove i coefficienti $\theta = [\theta_0, \dots, \theta_p]$ devono essere stimati e p è il grado della funzione polinomiale. Uno stimatore di regressione fornirà un $\hat{\theta} = [\hat{\theta}_0, \dots, \hat{\theta}_p]$ che potrà essere utilizzato per stimare $T(x)$ da $S(x)$

•

$$\hat{T}(x) = \hat{\theta}_0 + \hat{\theta}_1 S(x) + \hat{\theta}_2 S(x)^2 + \dots + \hat{\theta}_p S(x)^p \quad (3.3)$$

come pure gli errori residui

$$r(x) = T(x) - \hat{T}(x) \quad (3.4)$$

Un modo comune di ottenere $\hat{\theta}$ è quello di minimizzare la somma dei quadrati degli errori residui

$$\min_{\hat{\theta}} \sum_{x=1}^N r(x)^2 \quad (3.5)$$

che conduce alla soluzione dei minimi quadrati (LS) standard. Questo può essere fatto risolvendo un sistema lineare usando il metodo della decomposizione a valori singolari (SVD). Questo metodo, essendo molto sensibile agli outlier, fornirà una stima insoddisfacente del mapping mono-funzionale da S a T . Il metodo LTS proposto risolve questo problema minimizzando la stessa somma al quadrato ma solo su un sottoinsieme di tutti

gli errori residui, escludendo dalla somma quelli troppo grandi, ovvero gli outlier

$$\min_{\hat{\theta}} \sum_{x=1}^c \rho(x) \quad (3.6)$$

dove $\rho(x)$ è l' x -esimo valore più piccolo dell'insieme $\{r(1)^2, \dots, r(N)^2\}$. Il metodo LTS corrisponde a quello LS standard calcolato su c valori che meglio approssimano la funzione che stiamo cercando. Essenzialmente c/N , rappresenta la percentuale di punti "buoni" di C e deve essere grande come minimo $(N + p + 2)/2N$, che è il minimo valore per cui il metodo LTS può essere applicato [Rousseeuw and Driessen, 2006], ovvero la percentuale minima di punti richiesta per avere una stima appropriata. Il parametro c viene scelto *ad hoc* e varia da caso a caso a seconda delle modalità che si utilizzano.

Il metodo per il calcolo della minimizzazione LTS è una semplice tecnica iterativa. Inizialmente si scelgono c punti casuali di C . Poi si itera tra: calcolo di $\hat{\theta}$ usando la tecnica LS standard sui punti selezionati e scelta dei c punti più vicini di C . Questo procedimento si itera fino a che la quantità $\sum_{x=1}^c \rho(x)$ non decresce più.

- *Calcolo RTS*: Una volta calcolato il $\hat{\theta}$ con il metodo LTS è possibile calcolare l'errore standard σ dei nostri punti rispetto alla nostra stima. Naturalmente questo valore sarà anch'esso una stima corrispondente a

$$\hat{\sigma} = \sqrt{\frac{1}{KN} \sum_{x=1}^c \rho(x)},$$

$$K = \frac{\int_{-\alpha}^{\alpha} x^2 g(x) dx}{\int_{-\alpha}^{\alpha} g(x) dx} = \frac{\int_{-\alpha}^{\alpha} x^2 g(x) dx}{c/N} \quad (3.7)$$

dove $g(x)$ è la distribuzione Gaussiana standard ($\mu = 0, \sigma^2 = 1$) e α è il $(0.5 + c/N)$ -esimo quantile di $g(x)$. In 3.7, K è un fattore di normalizzazione introdotto perché $\sqrt{1/N \sum_{x=1}^c \rho(x)}$ non è uno stimatore consistente di σ dal momento che stiamo scegliendo solo i c/N più piccoli $\rho(x)$. Calcolato $\hat{\sigma}$ allora si calcola la regressione RLS per la ricerca di un nuovo $\hat{\theta}$ che minimizza la somma dei residui al quadrato per tutti i punti nell'intervallo $3\hat{\sigma}$ della precedente stima,

$$\min_{\hat{\theta}} \sum_{x=1}^N \omega_x \rho(x), \text{ dove } \omega_x = \begin{cases} 1, & \text{se } \rho(x) \leq 3\hat{\sigma} \\ 0, & \text{altrimenti} \end{cases} \quad (3.8)$$

Questo ottimizza il numero di punti utilizzati per il calcolo di $\hat{\theta}$ utilizzando tutti i punti che sono ben relazionati alla stima LTS e non solamente i migliori c/N .

3.1.2 Assunzione di dipendenza bi-funzionale

La dipendenza espressa nell'equazione 3.1 assume implicitamente che due strutture aventi intensità simili in S hanno anche intensità simili in T . Questa approssimazione per certe immagini è troppo limitante. Per esempio, ventricoli e ossa hanno intensità simili in acquisizioni T1 pesate, hanno valori distinti in acquisizioni CT. Al contrario, materia bianca e grigia sono ben contrastate in acquisizioni T1 mentre hanno intensità simili in immagini CT. Per evitare questi problemi allora si assume che ad un valore di intensità di S possano corrispondere due valori di intensità di T . Questa è una naturale estensione della ricerca di un mapping mono-funzionale. Invece di calcolare una singola funzione che mappa punti di S con quelli di T si stimeranno due funzioni e la corrispondenza finale sarà una somma pesata di queste due funzioni.

Se un punto ha intensità s nella immagine *reference* S , la corrispondente intensità t nell'immagine *template* T è distribuita normalmente intorno a due possibili valori dipendenti da s , $f_1(s)$ e $f_2(s)$. In termini statistici, questo significa che, dato s , t è dato da una mistura di distribuzioni Gaussiane:

$$P(t|s) = \pi_1(s) N(f_1(s), \sigma^2) + \pi_2(s) N(f_2(s), \sigma^2) \quad (3.9)$$

dove $\pi_1(s)$ e $\pi_2(s) = 1 - \pi_1(s)$ sono i coefficienti della mistura e dipendono solo dall'intensità dell'immagine *reference*, e σ^2 rappresenta la varianza del rumore nell'immagine *template*. Consistentemente con il caso mono-funzionale, la ricerca sarà ristretta alle funzioni di intensità polinomiali, cioè $f_1(s) = \theta_0 + \theta_1 S(x) + \theta_2 S(x)^2 + \dots + \theta_p S(x)^p$, e $f_2(s) = \psi_0 + \psi_1 S(x) + \psi_2 S(x)^2 + \dots + \psi_p S(x)^p$.

Un modo intuitivo per interpretare questo modello è asserire che per ogni voxel, c'è una variabile binaria $\epsilon = \{1, 2\}$ che dirà, se osservata, quale delle funzioni, f_1 o f_2 mapperà s in t . Senza conoscenze a priori di ϵ , la miglior correzione di intensità da applicare a S (nel senso della minima varianza) è una somma pesata delle due funzioni

$$f(s, t) = P(\epsilon = 1|s, t) f_1(s) + P(\epsilon = 2|s, t) f_2(s) \quad (3.10)$$

dove i pesi corrispondono alla probabilità che il punto sarà mappato con la prima o la seconda funzione.

Applicando la legge di Bayes abbiamo

$$\begin{aligned} P(\epsilon = 1|s, t) &= \frac{P(\epsilon = 1|s) P(t|\epsilon = 1, s)}{P(t|s)} \\ P(\epsilon = 2|s, t) &= \frac{P(\epsilon = 2|s) P(t|\epsilon = 2, s)}{P(t|s)} \end{aligned} \quad (3.11)$$

e quindi, usando il fatto che $P(\epsilon|s) = \pi_\epsilon(s)$ e $P(t|\epsilon, s) = G_\sigma(t - f_\epsilon(s))$, i pesi saranno determinati da

$$P(\epsilon|s, t) = \frac{\pi_\epsilon(s) G_\sigma(t - f_\epsilon(s))}{\pi_1(s) G_\sigma(t - f_1(s)) + \pi_2(s) G_\sigma(t - f_2(s))}, \epsilon = \{1, 2\}. \quad (3.12)$$

Per calcolare la correzione di intensità 3.10, avremo bisogno di determinare i parametri del

nostro modello, ovvero i coefficienti di f_1 e f_2 , come pure i coefficienti di mistura $\pi_1(s)$ e $\pi_2(s)$ e la varianza σ^2 .

Come prima cosa, θ sarà stimato usando la tecnica del caso mono-funzionale. I punti non utilizzati per calcolare θ , e cioè $N - c$ punti, saranno usati per stimare $\psi = [\psi_0, \dots, \psi_p]$ utilizzando ancora la stessa tecnica. Se i punti “avanzati” dal calcolo di θ saranno in quantità inferiore a $10xp$, dove p ricordiamo è il grado del polinomio, allora assumeremo di essere in una dipendenza mono-funzionale e si procederà quindi con questo metodo. Quest’ultima considerazione fornisce una stima naturale per la variabile “selettore” ϵ : gli n_1 punti utilizzati per il calcolo di f_1 corrispondono ad $\epsilon = 1$ mentre gli n_2 punti utilizzati per il calcolo di f_2 corrispondono a $\epsilon = 2$. I punti scartati dopo la stima di ψ saranno considerati “cattivi”. Come stima per la varianza σ^2 avremo allora

$$\hat{\sigma}^2 = \frac{n_1}{n_1 + n_2} \hat{\sigma}_1^2 + \frac{n_2}{n_1 + n_2} \hat{\sigma}_2^2 \quad (3.13)$$

dove $\hat{\sigma}_1$ e $\hat{\sigma}_2$ sono le varianze trovate nel calcolo di f_1 e f_2 durante la regressione RLS. In maniera simile i coefficienti di mistura saranno calcolati come

$$\hat{\pi}_\epsilon(s) = \frac{n_\epsilon(s)}{n_1(s) + n_2(s)}, \quad \epsilon = \{1, 2\} \quad (3.14)$$

dove $n_\epsilon(s)$ è il numero di voxel che hanno un’intensità s usati per il calcolo di f_ϵ . Nel caso in cui $n_1(s) = n_2(s) = 0$ (cioè nessun punto di intensità s è stato considerato nel calcolo di f_1 o f_2), allora il coefficiente di mistura sarà arbitrariamente settato a $\pi_1(s) = \pi_2(s) = 0.5$.

Abbiamo tutti gli ingredienti per calcolare la correzione di intensità per S , basterà sostituire i parametri stimati nelle equazioni 3.12 e 3.10.

3.1.3 Esempi di Applicazione del Metodo e Risultati

In questo paragrafo analizzeremo alcuni dei risultati del lavoro [Guimond et al., 2001], che abbiamo appena riassunto. I risultati sono frutto di un processo iterativo in cui ogni passo consta di due parti. Date due immagini, *reference* e *template*, da registrare, S e T :

1. Prima si applica una correzione di intensità (mono o bi-funzionale a seconda del caso) all’immagine S per ottenere una corrispondenza tra le intensità delle sue strutture con quelle dell’immagine T .
2. Poi si registra S (trasformato al passo uno) con T usando l’algoritmo di *Thirion* (Cap. 2.4).

Il primo caso che andiamo ad analizzare è una registrazione tra un atlante (BraiWeb) e un’immagine T1 (generata dall’atlante con l’aggiunta di rumore al 5%). Dal momento che l’atlante può essere utilizzato per generare immagini MR, l’ipotesi iniziale è che tra le immagini da registrare vi sia una dipendenza mono-funzionale. Ancora, dal momento che l’atlante utilizzato presenta dieci diversi tessuti, è stato scelto, per l’approssimazione di f nell’equazione 3.1 un polinomio di grado nove. I risultati sono mostrati nella figura 3.1. Alla sinistra abbiamo una fetta dell’atlante, alla sua destra la corrispondente fetta del volume T1. Le successive immagini

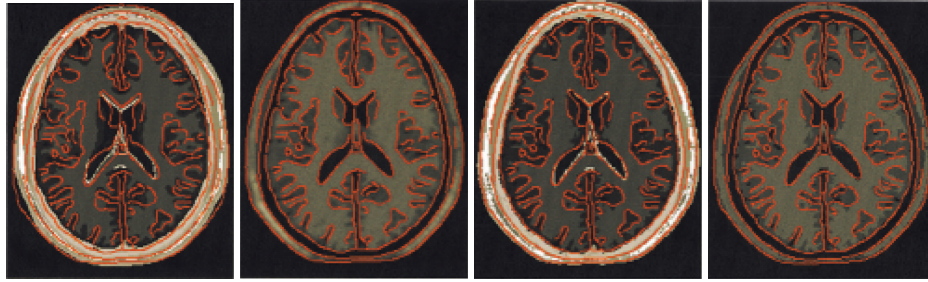


Figura 3.1: Fette corrispondenti dell'atlas (a) e dell'immagine T1 (b). Risultato della registrazione senza (c) e con (d) correzione di intensità.

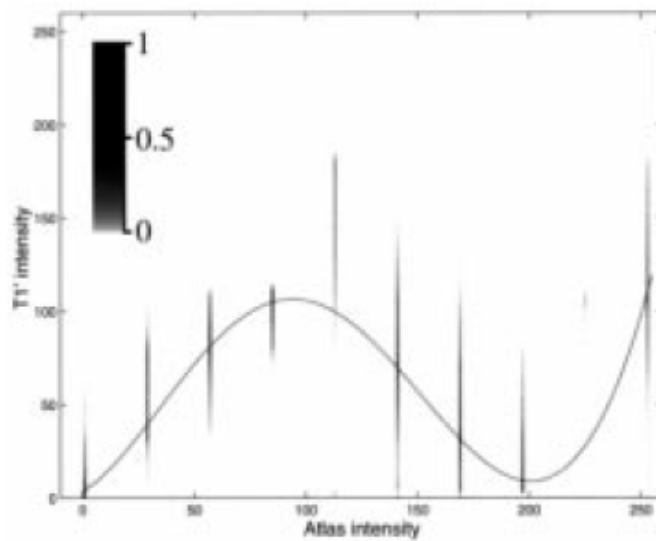


Figura 3.2: Trasformazione di intensità trovata registrando l'atlas con un'immagine T1 assumendo una dipendenza mono-funzionale. La funzione f stimata è disegnata sull'istogramma congiunto delle due immagini dopo la registrazione. I valori dell'istogramma congiunto sono stati compressi logaritmicamente e normalizzati come mostrato nella scala di colori. Le nove linee verticali corrispondono ai nove diversi tessuti dell'atlas.

sono, rispettivamente, il risultato della registrazione senza e con correzione di intensità. Nella figura 3.2 vediamo invece l'istogramma congiunto dell'atlas e dell'immagine T1, su cui è stata disegnata la funzione f . Le linee verticali rappresentano i diversi tessuti e, come si vede, la funzione polinomiale stimata, approssima abbastanza bene l'andamento dell'intensità per ogni tessuto.

Il secondo caso che andiamo ad analizzare è una registrazione tra un'immagine T1 e un'immagine CT (con la stessa risoluzione e dello stesso paziente). Utilizzando queste modalità molti valori dell'intensità dell'immagine T1 avranno corrispondenza con il grigio e solo il cranio, che rappresenta una piccola porzione dei dati, sarà mappato sul bianco. Dodici è il grado dei polinomio delle funzioni da stimare, un valore volutamente alto per poter cogliere trasformazioni di intensità importanti.

Nella figura 3.3, il cranio, in nero nella MR e in bianco nella CT, è ben registrato e le trasformazioni di intensità sono adeguate. Nella figura 3.4, vediamo l'istogramma congiunto delle

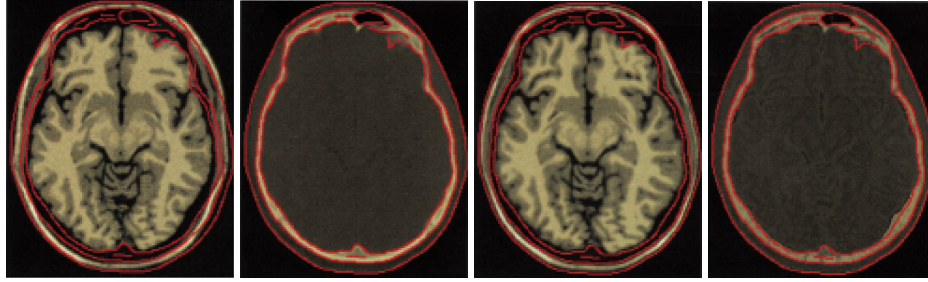


Figura 3.3: Fette corrispondenti di un volume T1 (a) e un volume CT (b). I contorni sono stati calcolati con l'algoritmo di Canny-Deriche nel volume CT e sovrapposti alla T1 per meglio evidenziare i risultati. Risultato della registrazione di T1 con CT, senza (c) e con (d) correzione di intensità.

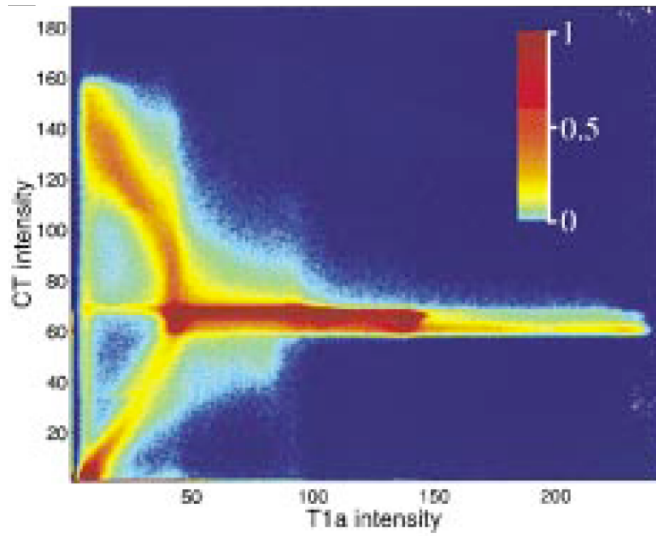


Figura 3.4: Trasformazione di intensità trovata registrando un'immagine T1 con un'immagine CT assumendo una dipendenza bi-funzionale. I valori dell'istogramma congiunto sono stati compressi logaritmicamente e normalizzati come mostrato nella scala di colori. Variano dal rosso, alta densità, al blu, bassa intensità.

due immagini dopo la registrazione. In questo istogramma il rosso corrisponde ad alti valori di densità mentre il blu a bassi valori. La figura 3.5 mostra le funzioni f_1 (in rosso) e f_2 (in blu) trovate alla fine della registrazione. Lo spessore delle linee ad una certa intensità s è proporzionale al corrispondente $\pi_\epsilon(s)$. I valori di grigio rappresentano l'istogramma congiunto dopo la registrazione.

Come è possibile osservare nella figura 3.5 i polinomi stimati approssimano abbastanza bene i cluster di alta densità dell'istogramma congiunto. Tuttavia alcuni punti non vengono considerati.

Nel seguito riportiamo altri istogrammi congiunti e grafici delle funzioni stimate nel caso di registrazioni tra immagini T1 e T2 (Fig. 3.6, 3.7), e tra T1 e PD (Fig. 3.8, 3.9).

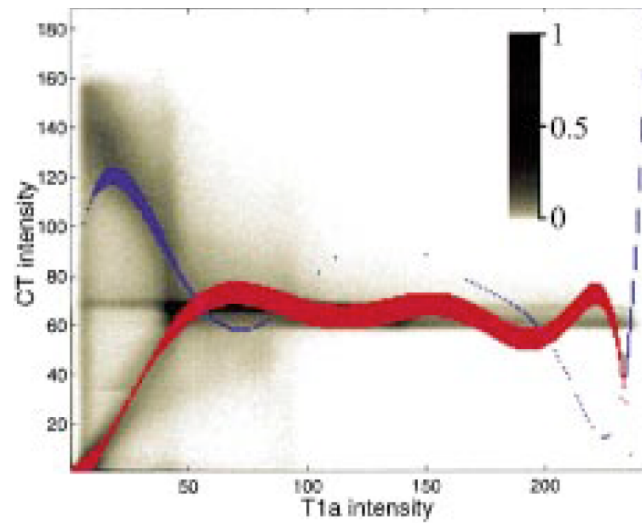


Figura 3.5: La linea rossa corrisponde a f_1 quella blu a f_2 stimate alla fine della registrazione di un'immagine T1 con una CT. Lo spessore delle linee, per un dato valore di intensità s , corrisponde al valore del corrispondente $\pi_\epsilon(s)$. I valori di grigio rappresentano l'istogramma congiunto delle immagini di input della registrazione.

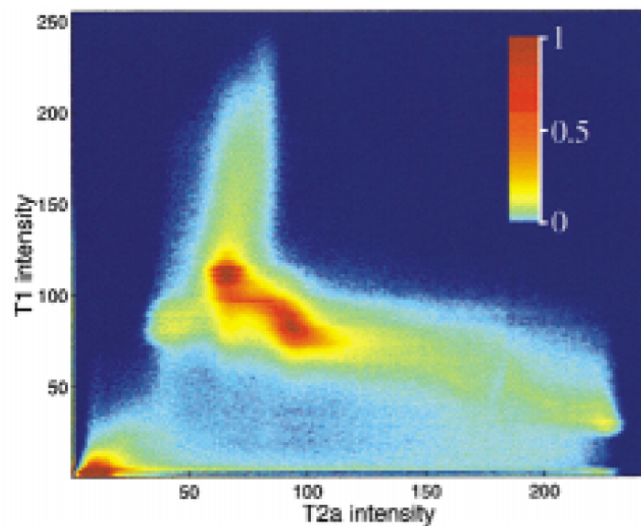


Figura 3.6: Trasformazione di intensità trovata registrando un'immagine T1 con un'immagine T2 assumendo una dipendenza bi-funzionale. I valori dell'istogramma congiunto sono stati compressi logaritmicamente e normalizzati come mostrato nella scala di colori. Variano dal rosso, alta densità, al blu, bassa intensità.

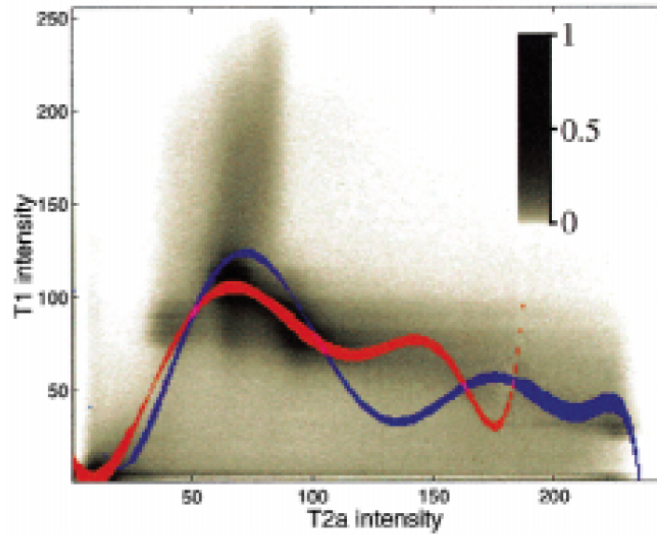


Figura 3.7: La linea rossa corrisponde a f_1 quella blu a f_2 stimate alla fine della registrazione di un'immagine T1 con una CT. Lo spessore delle linee, per un dato valore di intensità s , corrisponde al valore del corrispondente $\pi_\epsilon(s)$. I valori di grigio rappresentano l'istogramma congiunto delle immagini di input della registrazione.

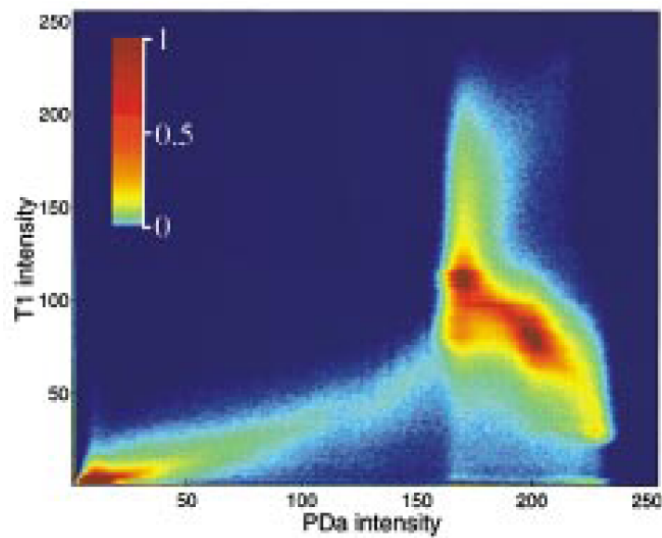


Figura 3.8: Trasformazione di intensità trovata registrando un'immagine T1 con un'immagine PD assumendo una dipendenza bi-funzionale. I valori dell'istogramma congiunto sono stati compressi logaritmicamente e normalizzati come mostrato nella scala di colori. Variano dal rosso, alta densità, al blu, bassa intensità.

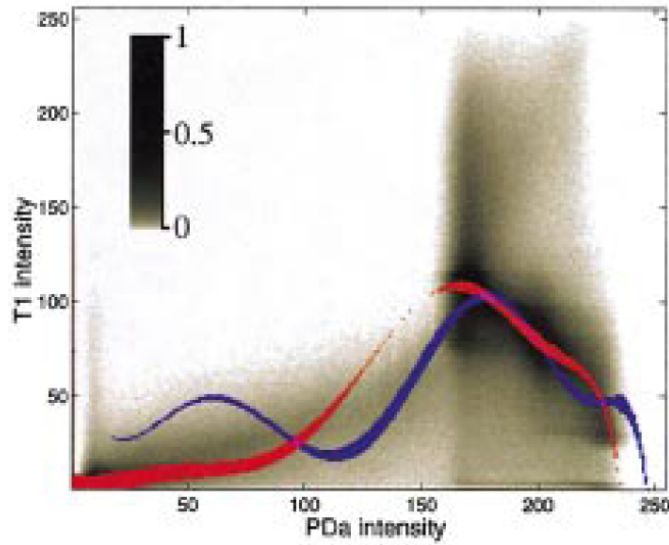


Figura 3.9: La linea rossa corrisponde a f_1 quella blu a f_2 stimate alla fine della registrazione di un'immagine T1 con una CT. Lo spessore delle linee, per un dato valore di intensità s , corrisponde al valore del corrispondente $\pi_\epsilon(s)$. I valori di grigio rappresentano l'istogramma congiunto delle immagini di input della registrazione.

3.2 Generalizzazione dell'Algoritmo per Dipendenze Funzionali Generiche

Nel paragrafo precedente, abbiamo visto due approcci distinti, rispettivamente quello mono-funzionale e quello bi-funzionale, per la correzione dell'intensità di due immagini acquisite con modalità diversa. Abbiamo anche visto che le funzioni trovate (Fig. 3.2, 3.5, 3.7, 3.9) danno in qualche modo l'andamento delle zone di massima densità negli istogrammi congiunti delle immagini da co-registrare. Nel caso bi-funzionale, a seconda poi delle coppie di intensità che si analizzano, si potrà utilizzare una o l'altra funzione stimata con evidenti limitazioni quando le zone dense sono disposte in maniera meno ordinata e più a chiazze, caratteristica frequente per istogrammi congiunti di immagini multi-modali (questa cosa è evidente per esempio nelle figure 3.6 e 3.8).

Nel prosieguo del capitolo, quello che si cercherà di fare è superare una limitazione così forte. In particolare, ci si prefigge l'obiettivo di applicare la correzione di intensità nelle zone di maggior densità dell'istogramma congiunto. Per ogni zona ad alta intensità andremo a cercare un funzionale tipo l'equazione 3.1 per poi poter estendere l'equazione 3.10 non più a due funzioni, cioè a $\epsilon = \{1, 2\}$, ma a n funzioni, con $\epsilon = \{1, 2, \dots, n\}$, dove n rappresenta il numero zone ad alta densità dell'istogramma congiunto delle immagini di input della co-registrazione.

Per individuare le zone ad alta densità, ovvero le mode dell'istogramma congiunto. Tale problema si traduce immediatamente in quello dell'analisi di uno spazio delle caratteristiche. Le nostre caratteristiche sono i valori di intensità delle immagini da co-registrare e quindi il nostro spazio delle caratteristiche è proprio l'istogramma congiunto.

Uno spazio delle caratteristiche strutturato in maniera arbitrario può essere analizzato solo con un metodo non-parametrico, dal momento che solo questi metodi non richiedono conoscenza *a priori* tipo il numero di caratteristiche da cercare (numero di cluster) o forma e quindi distribuzione nello spazio delle caratteristiche stesse (dimensione dei cluster). Tra i numerosi approcci non-parametrici noti in letteratura, data la natura del nostro problema, abbiamo scelto quello basato sulla stima di densità.

L'idea dietro questo approccio è che lo spazio delle caratteristiche può essere visto come una funzione di distribuzione di probabilità (p.d.f) dei parametri rappresentati. Regioni dense nello spazio delle caratteristiche corrisponderanno ai massimi locali della p.d.f, cioè alle *mode* della densità sconosciuta. Localizzate le mode, i cluster associati ad esse saranno determinati basandosi sulla struttura dello spazio delle caratteristiche.

Ricordiamo che le mode, e quindi i punti dei vari tasselli, sono valori di intensità che ci permetteranno di poter scrivere la funzione

$$f(s, t) = P(\epsilon = 1|s, t) f_1(s) + P(\epsilon = 2|s, t) f_2(s) + \dots + P(\epsilon = n|s, t) f_n(s) \quad (3.15)$$

ovvero, scelto s e t (intensità in S e in T) avremo, a seconda del tassello in cui andrà la coppia (s, t) , una moda i a cui faranno riferimento, sarà quindi $\epsilon = i$ e sarà f_i la funzione che approssimerà l'andamento della densità nel tassello della moda i . Nell'equazione 3.15 le probabilità $P(\epsilon|s, t)$ sono i pesi che determineranno il contributo delle varie funzioni f nel calcolo della funzione $f(s, t)$. Potranno essere tutte nulle tranne quella relativa alla moda i –esima che avrà valore uno, o potranno avere dei valori dipendenti dalla distanza dalla moda i –esima.

3.3 Procedura mean shift

Uno dei metodo più utilizzato per la stima di densità è quello basato sulla stima di densità con kernel (noto come tecnica di Parzen Window). Siano x_i , $i = 1, \dots, n$, n punti dello spazio d – dimensionale R^d , lo stimatore di densità con kernel multivariato con kernel $K(x)$ e matrice di larghezza di banda H simmetrica e definita positiva di grandezza $d \times d$, calcolata nel punto x è data da

$$\hat{f}(x) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n K_H(x - x_i), \quad (3.16)$$

dove

$$K_H(x) = |H|^{-1/2} K(H^{-1/2}x). \quad (3.17)$$

Il kernel d – variato è una funzione limitata a supporto compatto che soddisfa le seguenti proprietà

$$\begin{aligned} \int_{R^d} K(x) dx &= 1 & \lim_{\|x\| \rightarrow \infty} \|x\|^d K(x) &= 0 \\ \int_{R^d} x K(x) dx &= 0 & \int_{R^d} x x^\top K(x) dx &= c_K I, \end{aligned} \quad (3.18)$$

dove c_K è una costante. Il kernel multivariato può essere generato da un kernel univariato simmetrico $K_1(x)$ in due modi differenti

$$K^p(x) = \prod_{i=1}^d K_1(x_i) \quad K^s(x) = a_{k,d} K_1(\|x\|), \quad (3.19)$$

dove $K^p(x)$ è ottenuto con il prodotto del kernel univariato e $K^s(x)$ ruotando $K_1(x)$ in R^d , cioè, $K^s(x)$ è a simmetria radiale. La costante $a_{k,d}$ assicura che l'integrale di $K^s(x)$ sia uno. Entrambi i kernel multivariati obbediscono alle 3.18, ma quello a simmetria radiale è il più adatto ai nostri scopi.

In particolare siamo interessati ad una classe speciale di kernel a simmetria radiale che soddisfano

$$K(x) = c_{k,d} k(\|x\|^2), \quad (3.20)$$

in questo caso sarà sufficiente definire la funzione $k(x)$, chiamata *profilo* del kernel, solo per gli $x \geq 0$. La costante di normalizzazione $c_{k,d}$, che assicura l'integrazione a uno di $K(x)$ è assunta essere strettamente positiva. Per quanto riguarda la matrice delle larghezze di banda H questa sarà scelta proporzionale alla matrice identica ovvero, $H = h^2 I$, con l'evidente vantaggio di dover determinare un solo parametro $h > 0$. Utilizzando la larghezza di banda con un solo parametro la 3.16 diventa

$$\hat{f}(x) = \frac{1}{nh^d} \sum_{i=1}^n K\left(\frac{x - x_i}{h}\right), \quad (3.21)$$

La qualità della stima di densità è misurata dalla media dell'errore quadratico tra la densità e la sua stima, integrato su tutto il dominio di definizione. In pratica, comunque, di questa misura può esserne calcolata solo un'approssimazione asintotica (AMISE). Per entrambi i kernel multivariati (3.19) la quantità ASIME è minimizzata dal kernel di Epanechnikov che ha il profilo

$$k_E(x) = \begin{cases} 1 - x & 0 \leq x \leq 1 \\ 0 & x > 1 \end{cases} \quad (3.22)$$

e che porta al kernel a simmetria radiale

$$K_E(x) = \begin{cases} \frac{1}{2} c_d^{-1} (d+2) (1 - \|x\|^2) & \|x\| \leq 1 \\ 0 & \text{altrimenti} \end{cases} \quad (3.23)$$

dove c_d è il volume della sfera unitaria d - dimensionale. Il kernel di Epanechnikov non è differenziabile sul bordo. Il profilo

$$k_N(x) = \exp\left(-\frac{1}{2}x\right) \quad x \geq 0 \quad (3.24)$$

porta al kernel normale

$$K_N(x) = (2\pi)^{-d/2} \exp\left(-\frac{1}{2} \|x\|^2\right). \quad (3.25)$$

Sviluppando la notazione di *profilo di kernel* l'equazione 3.21 può essere riscritta come

$$\hat{f}_{h,K}(x) = \frac{c_{k,d}}{nh^d} \sum_{i=1}^n k\left(\left\|\frac{x-x_i}{h}\right\|^2\right). \quad (3.26)$$

Il primo passo nell'analisi dello spazio delle caratteristiche con la sottostante densità $f(x)$, è trovare le mode di questa densità. Le mode sono localizzate lungo gli zeri del gradiente $\nabla f(x) = 0$ e la procedura *mean shift* è un modo elegante per localizzare questi zeri senza la necessità di stimare la densità.

3.3.1 Stima del gradiente della densità

La stima del gradiente della densità si ottiene dal gradiente della densità stimata, ovvero come il gradiente della 3.26

$$\hat{\nabla} f_{h,K}(x) \equiv \nabla \hat{f}_{h,K}(x) = \frac{2c_{k,d}}{nh^{d+2}} \sum_{i=1}^n (x-x_i) k'\left(\left\|\frac{x-x_i}{h}\right\|^2\right). \quad (3.27)$$

Definiamo la funzione

$$g(x) = -k'(x), \quad (3.28)$$

assumendo che la derivata del profilo del kernel k esiste per tutti gli $x \in [0, \infty)$ eccetto per un numero finito di punti. Ora, utilizzando il profilo $g(x)$, il kernel $G(x)$ sarà definito come

$$G(x) = c_{g,d} g\left(\|x\|^2\right), \quad (3.29)$$

dove $c_{g,d}$ è la corrispondente costante di normalizzazione.

Introducendo $g(x)$ nella 3.27 avremo

$$\begin{aligned} & \hat{\nabla} f_{h,K}(x) \\ &= \frac{2c_{k,d}}{nh^{d+2}} \sum_{i=1}^n (x-x_i) g\left(\left\|\frac{x-x_i}{h}\right\|^2\right) \\ &= \frac{2c_{k,d}}{nh^{d+2}} \left[\sum_{i=1}^n g\left(\left\|\frac{x-x_i}{h}\right\|^2\right) \right] \left[\frac{\sum_{i=1}^n x_i g\left(\left\|\frac{x-x_i}{h}\right\|^2\right)}{\sum_{i=1}^n g\left(\left\|\frac{x-x_i}{h}\right\|^2\right)} - x \right], \end{aligned} \quad (3.30)$$

dove $\sum_{i=1}^n g\left(\left\|\frac{x-x_i}{h}\right\|^2\right)$ è assunto essere un numero positivo. Entrambi i termini nell'equazione 3.30 hanno un significato speciale. Dalla 3.26, il primo termine è proporzionale alla densità in x calcolata con il kernel G

$$\hat{f}_{h,G}(x) = \frac{c_{g,d}}{nh^d} \sum_{i=1}^n g\left(\left\|\frac{x-x_i}{h}\right\|^2\right). \quad (3.31)$$

Il secondo termine è il *mean shift*

$$m_{h,G}(x) = \frac{\sum_{i=1}^n x_i g\left(\left\|\frac{x-x_i}{h}\right\|^2\right)}{\sum_{i=1}^n g\left(\left\|\frac{x-x_i}{h}\right\|^2\right)} - x, \quad (3.32)$$

e cioè, la differenza tra la media pesata, usando il kernel G per i pesi, e x , il centro del kernel. Dalla 3.31 e dalla 3.32, la 3.30 diventa

$$\hat{\nabla} f_{h,K}(x) = \hat{f}_{h,G}(x) \frac{2c_{k,d}}{h^2 c_{g,d}} m_{h,G}(x), \quad (3.33)$$

e quindi

$$m_{h,G}(x) = \frac{1}{2} h^2 c \frac{\hat{\nabla} f_{h,K}(x)}{\hat{f}_{h,G}(x)}. \quad (3.34)$$

L'espressione 3.34 mostra che, nella posizione x , il vettore mean shift calcolato con il kernel G è proporzionale al gradiente normalizzato della stima di densità calcolata con il kernel K . Il fattore di normalizzazione è la stima di densità in x calcolata con il kernel G . Il vettore mean shift, quindi, punta sempre verso la direzione del massimo aumento della densità. Intuitivamente, dalla 3.34, il mean shift si sposta attraverso le regioni in cui è presente un numero maggiore di punti, ovvero maggiore densità. Dal momento che il vettore mean shift è allineato con il gradiente stimato localmente, allora può essere utilizzato per definire un cammino che porta a punti stazionari della densità stimata. Tali punti stazionari sono le mode della densità. La procedura mean shift può essere vista come la successione dei due seguenti passi:

- calcolo del vettore mean shift $m_{h,K}(x)$,
- traslazione del kernel $G(x)$ di $m_{h,K}(x)$.

Questa procedura convergerà ([Comaniciu and Meer, 2002]) al punto più vicino in cui la densità stimata 3.26 ha gradiente nullo. La presenza del fattore di normalizzazione nella 3.34 è una caratteristica molto importante. Infatti in regioni di bassa intensità, e quindi di basso interesse per l'analisi dello spazio delle caratteristiche, il passo del mean shift sarà grande (essendo piccolo il valore al numeratore della 3.34), mentre in regioni di maggiore intensità, vicino ai massimi locali, il passo sarà piccolo e l'analisi sarà più rifinita (essendo grande il valore al numeratore della 3.34). La procedura del mean shift è quindi un metodo di discesa del gradiente adattivo.

3.3.2 Applicazione del Mean Shift alla Segmentazione dell'Istogramma Congiunto

L'obiettivo che ci eravamo riproposti in questo capitolo era la ricerca di uno strumento per l'analisi di un particolare spazio delle caratteristiche, ovvero l'istogramma congiunto di due immagini (la *reference* e *template* da registrare). Intanto, il valore corrispondente a una data posizione (I_1, I_2) dell'istogramma congiunto, rappresenta il numero di occorrenze in cui si ha contemporaneamente, l'intensità I_1 nell'immagine *reference* e l'intensità I_2 nell'immagine *template*, per la stessa posizione (x, y) delle immagini, e al variare di x e y . Zone ad alta densità dell'istogramma congiunto rappresenteranno le coppie di intensità più frequenti nelle immagini di partenza.

Nell'immagine 3.10 vediamo alcuni esempi di ricerca delle mode in immagini sintetiche che "rappresentano" istogrammi congiunti. Le immagini sono state create con un numero noto

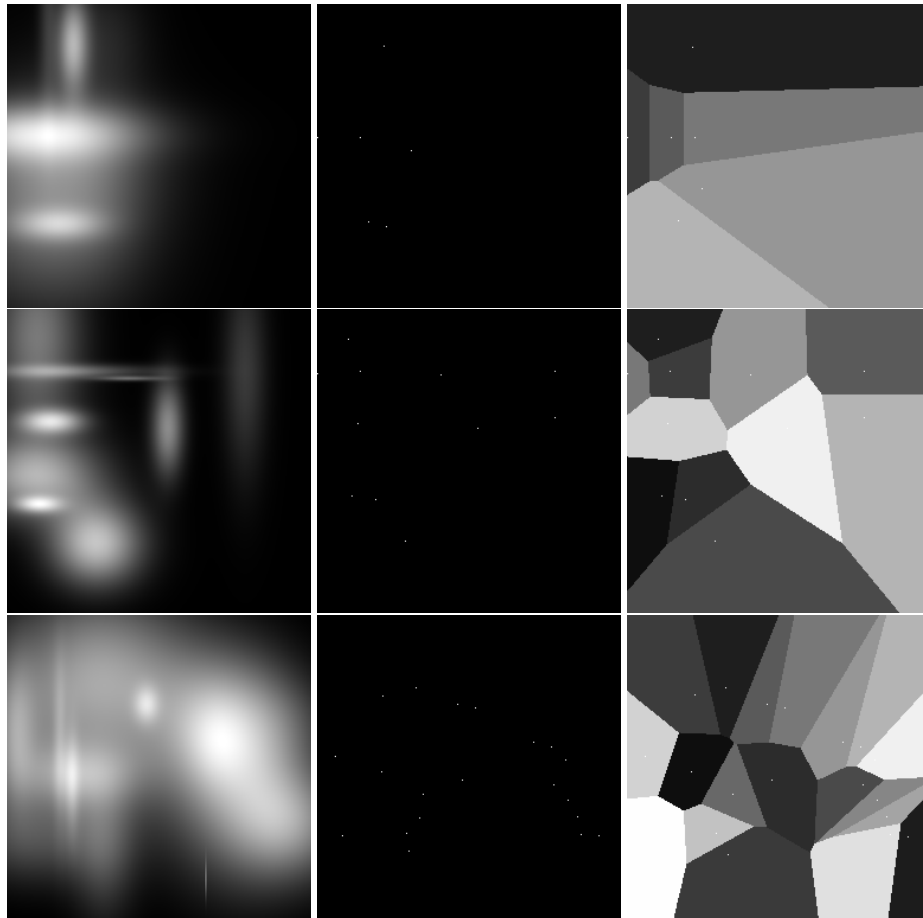


Figura 3.10: Ricerca di mode in immagini sintetiche. (in alto) L'immagine a sinistra è l'immagine sintetica creata con otto gaussiane in posizioni, con centri e varianza casuali. L'immagine al centro mostra le mode trovate, con il metodo del mean shift. A destra abbiamo una tassellazione, con il metodo Voronoi, dell'immagine con le mode. Le mode trovate sono sei, dal momento che alcune delle otto gaussiane utilizzate per creare l'immagine iniziale sono sovrapposte. Nelle immagini al centro e in basso abbiamo la stessa cosa delle immagini in alto con la differenza che l'immagine iniziale al centro è stata creata con dieci gaussiane e quella in basso con venti, e che le mode trovate sono undici, per l'immagine al centro e venti per immagine in basso.

di gaussiane (con centri, posizioni e varianza casuali), numero che almeno teoricamente è lo stesso delle mode cercate dall'algoritmo di mean shift. Nell'immagine 3.11 vediamo invece l'applicazione della ricerca di mode in un istogramma congiunto di due immagini reali.

Come si vede dagli esempi, sia sintetici che reali, l'algoritmo di mean shift localizza in maniera soddisfacente le zone di alta densità.



Figura 3.11: Ricerca di mode in immagini reali. (in alto) L'immagine a sinistra è l'istogramma congiunto di due immagini reali. L'immagine al centro mostra le mode trovate, con il metodo del mean shift. A destra abbiamo una tassellazione, con il metodo Voronoi.

CAPITOLO 4

APPLICAZIONI CLINICHE

L'espressione generica *co-registrazione di immagini mediche*, come abbiamo visto a partire dal capitolo 2, indica il processo attraverso cui si cerca di *sovrapporre* due o più immagini della stessa scena acquisite da differenti punti di vista, in istanti di tempo distinti o con differenti sensori. La co-registrazione, pertanto, permette l'allineamento geometrico delle immagini e la sovrapposizione spaziale dei tessuti corrispondenti permettendo di mettere a confronto e combinare l'informazione contenuta nei diversi studi clinici [Zitova and Flusser, 2003]. Ciò rende gli algoritmi di co-registrazione fondamentali per quasi qualunque tipo di analisi quantitativa delle immagini radiologiche. È possibile asserire, infatti, che nella vasta e generica area di ricerca dell'imaging biomedico, la co-registrazione di immagini mediche emerge e si contraddistingue come un campo particolarmente attivo. La necessità di soluzioni efficienti per la co-registrazione è, in questi ultimi anni, avvertita in maniera chiara ed inequivocabile da quasi tutti i radiologi. In particolare, ciò è vero in tutti i contesti in cui si necessita l'uso combinato di immagini acquisite con diverse modalità (e.g., MRI, CT, PET, X-RAY).

Durante gli anni del mio dottorato, parallelamente allo studio dei diversi metodi di co-registrazione già presenti nello stato dell'arte e allo sviluppo algoritmico e implementativo di nuovi approcci (maggiormente adatti in particolari contesti), mi sono inserito in quattro distinti progetti applicativi di rilievo clinico e/o diagnostico. In ognuno di essi ho cercato di fornire un valido contributo entrando nel merito dello specifico problema clinico, progettando e sviluppando efficienti sistemi di supporto per i radiologi con cui ho collaborato.

Lo scopo di questo capitolo è rendere esplicita questa parte del contributo originale del mio lavoro di dottorato.

Le principali difficoltà incontrate e le problematiche risolte sono molteplici, tutte legate al doversi confrontare con problemi reali e con dati acquisiti in condizioni non controllate e lontani, pertanto, da molte delle condizioni ideali in cui ci si mette durante lo studio teorico. Tra gli altri è opportuno ricordare i seguenti:

- la trasformazione “vera” associata alla coppia di immagini da co-registrare non è nota

a-priori e può essere, in linea di principio, di qualunque categoria. Molto spesso, inoltre è necessario supporre che la classe di trasformazione sia non-rigida (si veda il paragrafo 2.3.2) e multi-parametrica;

- le immagini acquisite in diverse modalità possono essere significativamente diverse sia nel contenuto sia nella risoluzione (si veda il paragrafo 2.1);
- potrebbe non esserci una corrispondenza uno-a-uno tra le immagini, ovvero spesso si è nella cosiddetta condizione di *dati parziali* o mancanti;
- ogni modalità di acquisizione introduce le sue peculiarità e caratteristiche rendendo difficile la creazione di un framework unico adattabile ad ogni situazione.

Il resto del capitolo è organizzato in maniera modulare in quanto ciascuna sezione è dedicata ad uno dei quattro ambiti di ricerca applicativa cui sono stato coinvolto. Per ciascun paragrafo, premetto un po' di descrizione dello specifico problema, utile a capire il motivo di alcune scelte adottate nello sviluppo della soluzione algoritmica. I paragrafi prevedono, quindi, una seconda parte in cui si descrive il contributo concreto in termini di metodi ed algoritmi. I risultati ottenuti in ciascun contesto, sono riportati nel capitolo successivo.

4.1 Mosaicing di Immagini MR e Creazione Sistetica di Immagini Total Body

Il continuo sviluppo tecnologico e il raffinamento dei dispositivi, nell'ambito dell'imaging biomedicale, che sono sempre più ridotti, meno invasivi e anche meno costosi, ha permesso la fruizione in vasta scala di queste apparecchiature. Ad esempio, piccoli centri medici, possono disporre di tecnologie che magari prima richiedevano troppo spazio o erano troppo costose. In particolare, ci riferiamo al dilagare di macchinari per l'acquisizione di immagini di risonanza magnetica con un basso campo magnetico. Questi macchinari sono adatti soprattutto per l'acquisizione di immagini degli arti o comunque di zone limitate del corpo. Purtroppo, il prezzo da pagare per il ridimensionamento (sia fisico che economico) di tali dispositivi è quello di avere dei macchinari con un campo di vista limitato. In questo contesto, il problema affrontato è quello della creazione di immagini con campo di vista ampio partendo da diverse acquisizioni (parzialmente sovrapposte) relative a distratti anatomici più limitati.

4.1.1 Descrizione del Problema

Lo scopo del lavoro è stato l'allineamento di una serie di immagini di risonanza magnetica 2D di uno stesso paziente, acquisite con un campo di vista standard e solo parzialmente sovrapponibili, al fine di ottenere una singola immagine *total body*, tale problema è noto in letteratura come *mosaicing*.

Nello spirito descritto nel Capitolo 2, l'obiettivo che ci proponiamo è quello di presentare al medico (o a chi dovrà leggere le immagini) delle immagini quanto più complete possibile. Se,

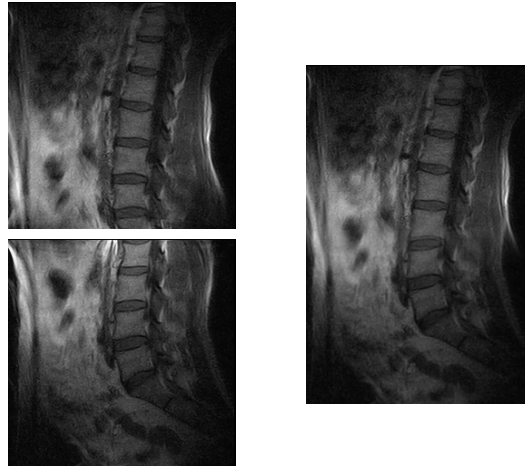


Figura 4.1: Esempio di acquisizione di immagini con un macchinario con campo di vista limitato. A sinistra, per avere l'intera spina dorsale c'è bisogno di due acquisizioni. A destra, un esempio del utilizzo del nostro algoritmo, vediamo l'immagine in cui c'è la colonna completa.

per esempio, il medico dovrà analizzare la spina dorsale di un paziente, sarà facilitato nel suo compito se, invece che analizzare due immagini separate, dovrà guardarne solamente una in cui l'informazione è completa e compatta (Fig. 4.1).

4.1.2 Soluzione Algoritmica Proposta

Il termine mosaicing, in letteratura, denota la costruzione di una immagine globale (detta mosaico) a partire da diverse viste parziali di un'unica scena. Il mosaicing rappresenta uno dei metodi più interessanti e meno onerosi, dal punto di vista di ricerca e sviluppo hardware, per incrementare le dimensioni del campo visivo di un generico sistema di imaging. Pertanto, negli ultimi quindici anni circa (a partire dalla prima metà degli anni '90) le problematiche matematiche e algoritmiche connesse al mosaicing sono state oggetto di approfonditi lavori di ricerca in diversi campi applicativi, tra cui: la costruzione di immagini panoramiche (ad esempio [Peleg and Ben-Ezra, 1999]), la generazione di scenari di realtà virtuale (es. [Hamadeh et al., 1995]), la compressione di immagini [Irani et al., 1995], l'incremento della risoluzione [Capel and Zisserman, 1998], e la cartografia [Um and Wright, 1999], solo per citarne alcuni.

Uno dei campi applicativi in cui gli algoritmi di mosaicing si possono rivelare particolarmente utili è quello medico, in quanto, come già detto, molte delle tecnologie di imaging più diffuse non permettono campi visivi sufficientemente ampi (in relazione con le regioni anatomiche di interesse medico). Ad esempio, diversi metodi sono stati adattati per il mosaicing di immagini da microscopio del *fundus* della retina [Can et al., 2002, Vercauteren et al., 2006].

Così come è stato messo in luce dalla maggior parte degli autori degli articoli appena citati, il problema del mosaicing di immagini può essere pensato come la successione di due fasi fondamentali. In una prima fase le diverse immagini vengono opportunamente co-registrate tra di loro al fine di ottenere una sovrapposizione ottimale. Successivamente si esegue una opera-

zione detta di *blending* (o fusione) al fine di migliorare la risoluzione complessiva e correggere gli eventuali errori di distorsione presenti in alcune delle immagini. Nel seguito descriveremo l'approccio algoritmico per la risoluzione del problema.

Co-registrazione

Data la natura del problema, e cioè il mosaicing di (immagini di risonanza magnetica) articolazioni e della spina dorsale, in cui non sono presenti deformazioni dovute al movimento di organi, abbiamo scelto di utilizzare un co-registrazione rigida 2.3.2. Per quanto riguarda la scelta della metrica, dal momento che le immagini da co-registrare condividono la stessa modalità, la risonanza magnetica, abbiamo scelto la SSD (vedi Sec. 2.3.1), per l'ottimizzazione abbiamo utilizzato la discesa del gradiente e come funzione di interpolazione abbiamo usato l'interpolazione lineare. Differenti confronti sono stati fatti tra l'utilizzo, per la trasformazione, della sola traslazione e della roto-traslazione ma, dopo i test, abbiamo deciso di utilizzare solo la traslazione.

Blending

Al termine della procedura di co-registrazione, una volta che le immagini da comporre sono state allineate tra di loro, si è passati alla successiva fase di blending. Il metodo utilizzato è relativamente semplice ma ha permesso di ottenere risultati molto soddisfacenti. Si individua l'asse principale lungo il quale si sono allineate le due immagini, che chiameremo I_u (l'immagine superiore) e I_d (immagine inferiore) (vedi per es. Fig. 4.1). Se indichiamo con x le coordinate lungo tale asse (orientate verso il basso) e con y quelle sull'asse ad esso ortogonale (orientate verso destra), si possono definire tre coordinate speciali:

- x_U : coordinata in cui inizia la sovrapposizione tra l'immagine *reference* (in basso nell'esempio) e l'immagine *template* (in alto);
- x_M : coordinata centrale della regione di sovrapposizione;
- x_D : coordinata in cui termina la sovrapposizione;

A tale punto si assegnano i valori dei pixel dell'immagine mosaico, I_m , secondo la seguente formula:

$$I_m(x, y) = \begin{cases} I_u(x, y) & se \quad x \leq x_U \\ \alpha(x) I_u(x, y) + (1 - \alpha(x)) I_d(x, y) & se \quad x_U \leq x \leq x_D \\ I_d(x, y) & se \quad x \geq x_D \end{cases}$$

Il parametro $\alpha(x) \in [0, 1]$ è calcolato cercando di dare scarso peso all'informazione contenuta ai bordi di ciascuna immagine. Infatti sappiamo che, man mano che ci si allontana dal centro dell'immagine, gli effetti di distorsione del campo elettromagnetico diventano sempre più significativi ed il segnale diventa progressivamente corrotto ed inaffidabile. Formalmente,

$\alpha(x)$ è una funzione a sigmoide che assegna peso uguale alle due immagini (*reference* e *template*) al centro della regione di sovrapposizione, mentre agli estremi assegna peso zero all'immagine di cui si è raggiunto il bordo:

$$\alpha(x) = 1 - \frac{1}{2} \tanh\left(\frac{x - x_M}{\gamma(x_U - x_D)}\right)$$

γ definisce la pendenza della sigmoide.

4.2 Riallineamento di Volumi Cerebrali Acquisiti con Pacchetti Interlacciati

Durante l'acquisizione di immagini MR, i movimenti dei pazienti possono causare degli artefatti che possono compromettere le successive analisi delle immagini. Tra i vari artefatti dovuti al movimento del paziente quello qui affrontato è noto come *inter-packet motion*.

4.2.1 Descrizione del Problema

Ci sono differenti sequenze di segnali per l'acquisizione di immagini di risonanza magnetica, come *spin echo*, *gradient echo* e *echo-planar*. L'acquisizione 2D soffre però, tra l'altro, degli effetti del *crosstalk*, effetto generato dall'interferenza delle scansioni di due fette adiacenti e dovuto al fatto che il profilo della fetta (acquisito) non è ideale, ma è un'approssimazione dettata dai limiti delle tecnologie di misurazione. Al fine di evitare gli effetti di *crosstalk*, usualmente le acquisizioni di immagini di risonanza magnetica, vengono fatte con pacchetti interlacciati ovvero, si eccitano, per esempio, prima le fette pari e poi le fette dispari.

Uno dei maggiori problemi della tecnologia MRI è la sua suscettibilità ad artefatti sostanziali quando ci sono dei movimenti del paziente durante l'acquisizione [Ahmed et al., 2003]. Il tempo di acquisizione delle MRI, dovuto sia a vincoli pratici dell'hardware delle macchine, sia al rapporto segnale-rumore, sia al contrasto dell'MRI, si estende a diversi minuti. Di conseguenza, parti (anatomiche) differenti dello spazio acquisito, sono acquisite in tempi differenti. In uno scenario ideale, l'oggetto di cui si fa l'acquisizione non cambia durante il tempo dell'esperimento, e quindi l'immagine calcolata con la trasformazione inversa di Fourier non è distorta. Questa caratteristica, in un contesto clinico, non è sempre garantita a causa dei movimenti occasionali o fisiologici dei pazienti e può essere persino impossibile da realizzare qualora si vogliano acquisire organi che si muovono tipo il cuore o strutture addominali. Di conseguenza l'immagine ricostruita avrà diversi gradi di distorsione che dipenderanno dal tipo di sequenza di impulsi utilizzata, e soprattutto dagli eventuali movimenti del paziente durante la scansione. Gli artefatti dovuti al movimento possono generalmente essere classificati in due tipi, *intra-slice* o *inter-slice*. Il primo è il risultato del movimento tra l'acquisizione di differenti porzioni dello spazio acquisito (spazio k), mentre il secondo è il risultato del movimento tra l'acquisizione di serie differenti di pacchetti interlacciati (*packet*¹).

¹Definiamo **packet** un'acquisizione multi-slice di una singola serie, per es. la dispari o la pari, dello spazio k .

Il problema degli artefatti dovuti al movimento è affrontato in letteratura in diversi modi. In alcuni approcci si cerca di risolvere il problema facendo trattenere il respiro e fissando il petto [Wood ML, 1986]. In questo modo, anche se si minimizzano gli effetti dei movimenti, si aumenta lo stress dei pazienti perché aumenta anche il tempo di acquisizione. In altri approcci si fa una media tra acquisizioni fatte in tempi differenti sia per gli artefatti dovuti al movimento, sia per migliorare il rapporto segnale-rumore dell'immagine finale [Wood ML, 1986, Madore and Henkelman, 1996]. Per finire, ci sono dei metodi in cui si assume che il movimento sia quello di un corpo rigido (con traslazioni e rotazioni), lo si stima con un monitoraggio esterno del paziente [Hu et al., 1995], con un navigatore echo (solo per movimenti di traslazione) [Kadah et al., 2002], con vincoli di simmetria [Tang et al., 1995], vincoli sulla periodicità del movimento [Hedley and Yan, 1992], o attraverso tecniche automatiche [Hedley et al., 1991, Hedley and Yan, 1992], e lo si corregge in post-processing.

Le tecniche riportate in letteratura che cercano di risolvere i problemi degli artefatti dovuti al movimento richiedono in generale delle informazioni addizionali, oltre alle immagini, o sono dipendenti dall'implementazione di procedura di acquisizione fatta *ad hoc*. Queste soluzioni quindi sono limitate solo a certe immagini o a certi contesti e non sono applicabili in maniera retrospettiva a quelle immagini che non soddisfano quelle particolari caratteristiche.

Il metodo che noi proponiamo corregge unicamente gli artefatti dovuti al movimento inter-packet usando solo le immagini senza nessuna informazione aggiuntiva. Il metodo è limitato a quei volumi acquisiti con solo due pacchetti (acquisizione interlacciata con due pacchetti) che chiameremo pacchetto **pari** e pacchetto **dispari**, usati normalmente per coprire l'intero cervello con fette contigue. Dal momento che non sono richieste informazioni aggiuntive il metodo è applicabile anche a quelle immagini ottenute prima di questo lavoro.

Riassumendo, l'obiettivo è quello di correggere gli artefatti dovuti ai movimenti dei pazienti durante l'acquisizione inter-packet di MRI. Non solo abbiamo trovato una trasformazione che allineasse i due pacchetti ma abbiamo anche trovato un modo per ricostruire l'informazione persa.

4.2.2 Soluzione Algoritmica Proposta

Nella seguente sezione discuteremo per prima cosa i passi algoritmici del metodo che proponiamo, poi esamineremo le problematiche relative alla validazione. La procedura è stata testata sia su studi sintetici che reali.

Passi algoritmici

Il volume di input, come già detto, è formato da due pacchetti di fette, quello pari e quello dispari.

Descriveremo i passi della procedura per la correzione dei movimenti inter-packet applicata ad un volume H di dimensioni $n \times m \times k$ e spaziatura dei pixel² $u_z mm$ (considereremo solo lo spacing lungo l'asse k):

²La spaziatura è la distanza tra i centri dei pixel e può essere differente lungo i tre assi.

1. Dal volume H si estraggono i sotto-volumi H_e e H_o delle fette pari e delle fette dispari rispettivamente. Le dimensioni e la spaziatura dei volumi H_e e H_o saranno $n \times m \times k/2$ pixel e $2u_z mm$ rispettivamente.
2. Dal volume H_o (e analogamente per il volume H_e), utilizzando una funzione interpolante, si genera uno nuovo volume con dimensioni $n \times m \times (h \cdot u_z)$ e spaziatura $1mm$, dove h è un fattore moltiplicativo che rende unitaria la spaziatura. Nell'effettuare l'interpolazione si attribuiscono i valori delle immagini al centro degli strati da cui sono stati acquisite. Come risultato si hanno due nuovi volumi, H'_o e H'_e , il primo ottenuto solo dalle fette dispari e il secondo solo da quelle pari, che rappresentano la stessa scena originale, ovvero la scena del volume H .
3. A questo punto i volumi ottenuti al passo precedente, H'_o and H'_e , sono co-registrati usando (arbitrariamente) come immagine *reference* il volume ottenuto dal pacchetto pari e come *template* quello ottenuto dal pacchetto dispari. I parametri della co-registrazione sono applicati al volume H'_o ottenuto dalle fette dispari del secondo passo. Avremo un nuovo volume H''_o con le stesse dimensioni e spaziatura di H'_o .
4. Infine si riportano le dimensioni e la spaziatura di H''_o a quelle di H_o il che darà un volume \tilde{H}_o , con dimensioni $n \times m \times k/2$ e spaziatura $2u_z mm$. Sostituendo le fette dispari del volume di input H con le fette del volume \tilde{H}_o si ottiene l'output dell'intera procedura, ovvero, un volume con dimensioni e spaziatura dell'input con gli artefatti dovuti al movimento corretti.

Ricostruzione del volume totale dalle sole fette pari (e dispari) In questo passo, con le sole fette pari, abbiamo ricostruito un nuovo volume che rappresenta l'intera scena (la testa). Lo stesso è stato fatto con le fette dispari. In pratica, dalle sole fette pari (e dispari), con l'utilizzo di una funzione interpolante, si crea un volume isotropico (stessa spaziatura lungo i tre assi) dell'intera testa. In questo modo abbiamo cercato di recuperare quelle informazioni che possono essere andate perse per il movimento del paziente durante l'acquisizione. Questo mette in evidenza che la bontà del risultato finale dell'intero lavoro, per quanto riguarda la ricostruzione, dipende fortemente da questo passo.

Co-registrazione del "volume pari" con il "volume dispari" Una volta che abbiamo due volumi della testa (uno dalle fette pari e uno dalle dispari), in questo passo cerchiamo di recuperare i movimenti che ci possono essere stati durante l'acquisizione. Questo viene fatto co-registrando i sotto-volumi pari e dispari creati al passo precedente. Data la particolare natura del problema si è assunto che le uniche trasformazioni possibili tra le acquisizioni dei pacchetti fossero rigide.

Per questo motivo abbiamo utilizzato una co-registrazione rigida. Come metrica abbiamo testato sia la mutua informazione (*mutual information* MI, 2.3.1) sia la somma dei quadrati delle

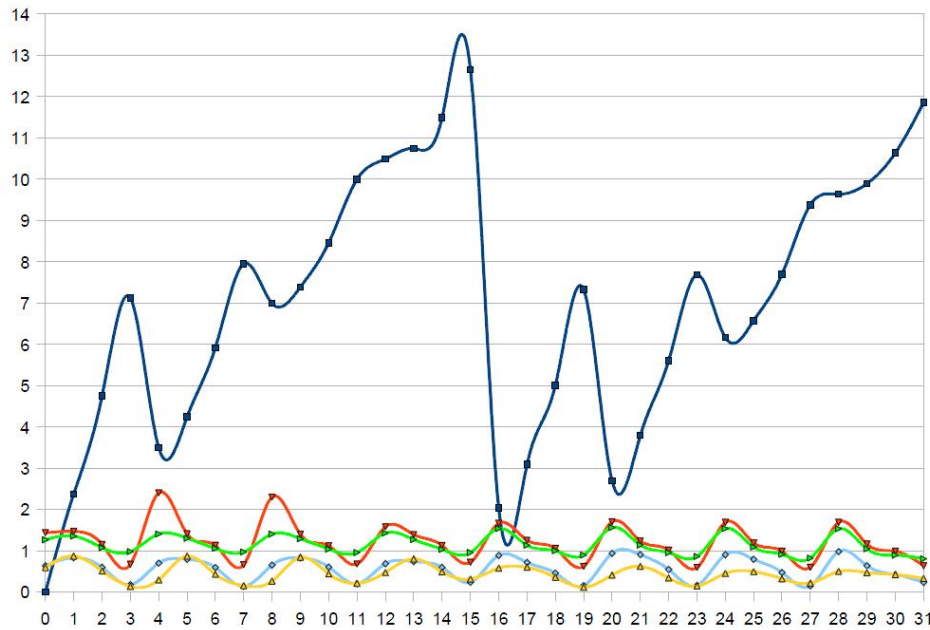


Figura 4.2: Risultato delle varie co-registrazioni. Sull'asse x abbiamo il numero del test, sull'asse y , in blu, la distanza, in millimetri, tra phantomag e i volumi roto-traslati e la distanza, in millimetri, tra phantomag e i volumi roto-traslati dopo la co-registrazione con: MI-Bspline giallo, MI-linear verde, SSD-linear arancione and SSD-Bspline blu.

differenze (SSD, 2.3.1). Per l'interpolazione abbiamo utilizzato quella lineare e quella Bspline [ref], mentre per quanto riguarda l'ottimizzazione abbiamo usato la discesa del gradiente.

Come detto la scelta della trasformazione è conseguenza della natura del problema, dal momento che i soli movimenti del paziente sono rigidi, la scelta di una trasformazione rigida è plausibile. La scelta dell'interpolazione dipende invece da diversi fattori quali velocità e accuratezza del risultato, ecco perché abbiamo utilizzato sia l'interpolazione lineare che quella B-spline [Unser et al., 1991]. La scelta dell'ottimizzazione è invece conseguenza dei parametri della trasformazione. Per quanto riguarda la metrica, la nostra scelta è caduta su quelle più utilizzate in letteratura.

Abbiamo fatto i nostri esperimenti con quattro differenti co-registrazioni (fig.4.2) ottenute cambiando la metrica e la funzione di interpolazione.

Validazione mediante costruzione di immagini sintetiche

Indipendentemente dalla metodologia utilizzata per minimizzare gli effetti dovuti ai movimenti dei pazienti durante l'acquisizione inter-packet, il primo problema affrontato è stato quello della validazione, abbiamo cioè cercato un modo per asserire la bontà dei risultati che ci desse la possibilità quindi di confrontare quantitativamente i risultati ottenuti con differenti approcci. Lavorando con studi reali, l'unico modo per validare i risultati consiste in un'analisi visiva. Infatti, non conoscendo la grandezza dei parametri che vogliamo recuperare, cioè le traslazioni e le rotazioni che allineano i due pacchetti delle acquisizioni, non è possibile validare i risultati se non visivamente, notando, per esempio, scorrendo le fette contigue del

$angle_x$	0	1	2	3
$angle_y$	0	1	0	1
$angle_z$	0	1	2	3
$trasl_x$	$r \cdot \sin(0)$	$r \cdot \sin(1)$	$r \cdot \sin(2)$	$r \cdot \sin(3)$
$trasl_y$	0	0	0	0
$trasl_z$	0	0	0	0

Tabella 4.1: Parameters of roto-translation for the creation of phantoms with artifacts. The angles are in degrees and translations in millimeters, r is the radius of an average human head.

volume di output della nostra procedura, la riduzione di effetti di sfarfallamento presenti nel volume di input, e/o visualizzando in un rendering dello stesso volume *corretto* di output, la correzione di effetti presenti nel volume iniziale. L'approccio visivo è poco sensibile a piccoli movimenti e richiede inoltre molto tempo. Usando dei dati sintetici derivati da simulazioni di MRI, possiamo generare differenti gradi di movimento e misurare i risultati delle correzioni.

Nello specifico abbiamo utilizzato una simulazione, ovvero un fantoccio. La preferenza verso un fantoccio è dettata da una parte dal fatto che abbiamo pronti all'occorrenza tutti i volumi con le determinate caratteristiche che vogliamo, dall'altra dai vantaggi che saranno presto spiegati. Intanto, la creazione del fantoccio avviene partendo da un *modello anatomico*, derivato da un soggetto normale. Il modello è formato da compartimenti che rappresentano i tessuti caratterizzati dai rate di rilassamento e *proton density*. Dal modello, la procedura di simulazione genera gli effetti dovuti all'acquisizione MRI, quali disomogeneità d'antenna, sampling e così via [biblio phantomag]. In questo modo otteniamo un primo volume, che chiameremo *phantomag*. Dopo la prima simulazione ne sono state generate delle altre che mimassero gli artefatti dovuti al movimento del paziente. In particolare dopo la prima simulazione il modello anatomico è stato roto-traslato rispetto alle posizioni originali e per ogni roto-traslazione è stato simulato un volume MRI. Unendo il sotto-volume pari di *phantomag* (la prima acquisizione), con i vari sotto-volumi dispari dei volumi ottenuti roto-traslando il modello anatomico, abbiamo ottenuto diversi volumi con gli artefatti che vogliamo correggere.

Per i parametri delle roto-traslazione, nella fase di creazione dei volumi, abbiamo utilizzato quelli più vicini ai possibili movimenti che hanno i pazienti durante le acquisizioni di MRI (vedi tab. 4.1).

A questo punto abbiamo un volume simulato senza artefatti, *phantomag* e una serie di volumi con differenti gradi di movimenti, ovvero *phantomag* con le fette dispari roto-traslate. Dopo l'applicazione del nostro metodo abbiamo i volumi corretti su cui valutare i risultati. Per valutare i risultati, oltre a vedere le differenze tra gli angoli e traslazioni usati per la creazione dei volumi e quelli recuperati dalla nostra procedura, abbiamo ritenuto più utile e sintetico tenere conto della *distanza massima* tra i corrispondenti voxel del volume senza artefatti e dei volumi con artefatti, prima e dopo l'applicazione della nostra correzione. Nel caso ideale, in cui gli artefatti sono completamente corretti la massima distanza dovrebbe essere zero.

È importante notare che la nostra procedura introduce di per sé un'errore. In pratica se applichiamo la procedura ad un'immagine che non ha artefatti, per esempio a *phantomag*,

avremo un volume di output la cui distanza massima dal volume di input non è zero. Questo effetto è dovuto a diversi fattori. Se in un caso ideale la co-registrazione catturasse perfettamente i parametri usati per creare gli artefatti, avremo ancora degli errori dovuti all'utilizzo di una funzione interpolante (step 3 della procedura di correzione dei movimenti inter-packet). Questi errori poi, devono essere sommati con quelli intrinseci del risultato della co-registrazione.

4.3 Individuazione Automatica dell'Ippocampo mediante Template Matching

La seguente applicazione clinica è stata l'oggetto di attività di ricerca e sviluppo durante i primi due anni del dottorato ed è stata svolta all'interno di una collaborazione nazionale tra Dipartimenti di Fisica afferenti all'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare (Esperimento MagicV) finalizzata allo sviluppo di un sistema automatico di supporto alla diagnosi precoce del morbo di Alzheimer. In particolare, il mio contributo è stato rivolto alla segmentazione di una regione di particolare interesse dal punto di vista diagnostico della malattia, ovvero l'Ippocampo. Infatti, il metodo sviluppato all'interno della collaborazione si basa fortemente su una fase iniziale di co-registrazione dei volumi cerebrali rispetto ad un atlante di riferimento e su tecniche di template matching per la definizione di una regione di interesse nel volume 3D. In tale ambito, quindi, si è rivelato fondamentale un modulo per la co-registrazione e misura di similarità al quale ho contribuito. Di seguito sono forniti dettagli del lavoro svolto.

4.3.1 Descrizione del Problema

L'Alzheimer è una grave alterazione del tessuto cerebrale che colpisce le cellule del sistema nervoso centrale fino a causarne la distruzione. Il processo di declino è progressivo e inarrestabile, la persona colpita perde lentamente ogni funzione cognitiva ed è impossibilitata a condurre una vita normale tanto da necessitare una continua assistenza. L'Alzheimer, definita anche come demenza di Alzheimer (*Alzheimer Disease*, AD), viene catalogata tra le demenze essendo un deterioramento cognitivo cronico progressivo. Ad oggi non esistono cure efficaci per questa malattia e negli ultimi anni è divenuto chiaro che nella storia naturale della demenza il passaggio dalla condizione di piena normalità a quella di demenza conclamata si verifica in un periodo di tempo di alcuni anni [McKhann et al., 1984]. In questo periodo il paziente presenta un *deficit* cognitivo che progredisce lentamente fino a superare quella soglia di gravità, cognitiva e funzionale, che consente di formulare la diagnosi di demenza. Questo stato di transizione tra il normale invecchiamento e la demenza lieve viene indicato con il nome di *Mild Cognitive Impairment* (MCI) [Petersen et al., 2001]. Dei soggetti identificati come MCI, solo alcuni evolvono in AD, gli altri restano stabili oppure migliorano riportandosi ad una condizione di normalità.

Attualmente la diagnosi della malattia si basa principalmente su valutazioni di tipo neuropsicologico e cognitivo [McKhann et al., 1984].

Dagli studi condotti negli ultimi anni sull'AD, risulta che già molti anni prima della comparsa dei sintomi veri e propri, si osserva l'insorgere di fenomeni degenerativi ai danni di una regione dell'encefalo detta *regione ippocampale*. Questa regione si atrofizza a causa della morte di molte cellule nervose che la compongono, molto prima che la malattia diventi evidente [van de Pol et al., 2006]. Tale condizione è tipica dei soggetti MCI.

La costruzione di modelli morfologici dell'ippocampo costituisce un punto di partenza di fondamentale importanza nella individuazione degli strumenti che consentano la diagnosi precoce della malattia di Alzheimer. Per questo motivo, risulta cruciale l'estrazione dell'ippocampo partendo dalle MRI. L'ippocampo è una piccola struttura formata da materia grigia ed è adiacente ad altre strutture di materia grigia come l'amigdala [Pruessner et al., 2001]. Questo implica che, nelle immagini di risonanza magnetica cerebrali, l'ippocampo presenti un contrasto relativamente basso e nessun contorno netto che separi in maniera significativa la sua superficie dalle strutture adiacenti. Tale situazione di incertezza rende complicata la segmentazione³ dell'ippocampo anche per radiologi esperti. Basti pensare che molto spesso diversi radiologi ottengono differenti segmentazioni per la stessa regione ippocampale (*inter-variabilità*) e che persino uno stesso radiologo, difficilmente, riesce a segmentare nello stesso modo la stessa regione più di una volta (*intra-variabilità*). Per la segmentazione manuale tridimensionale, inoltre, viene richiesto ai radiologi esperti di seguire un rigido protocollo per separare da ogni fetta (del volume MRI) la struttura ippocampale. Questa procedura di estrazione manuale richiede, oltre ad un elevato grado di conoscenza ed esperienza, anche un notevole dispendio di tempo per essere attuata.

Il problema più grande da risolvere, quindi, è quello di costruire un metodo in grado di individuare e quindi isolare la regione ippocampale per poterne successivamente inferire la struttura morfologica.

Uno degli obiettivi del progetto MAGIC V (progetto condotto dai gruppi dell'INFN di Napoli, Genova, Torino, Pisa, Bari e Lecce), nel quale ci siamo inseriti come gruppo di Napoli, consiste nella progettazione di un framework algoritmico per la segmentazione dell'ippocampo destro e sinistro all'interno di un volume cerebrale acquisito con immagini di risonanza magnetica. Nel seguito riportiamo una descrizione del lavoro. Il nostro contributo è relativo alla co-registrazione che più volte, e in maniera differente, viene utilizzata all'interno dell'intero framework. Il lavoro completo è descritto in [Calvini et al., 2009].

4.3.2 Soluzione Algoritmica Proposta

Il problema di estrarre l'ippocampo partendo da MRI volumetriche, è stato affrontato individuando alcuni passi necessari da effettuare per ottenere una procedura automatica di estrazione. Tali passi sono stati suddivisi in due blocchi sequenziali. In sintesi la procedura, o meglio la pipeline, si compone di due blocchi principali:

- blocco di estrazione, dal volume di risonanza magnetica, di una regione di interesse (*Re-*

³Per segmentazione si intende un processo di partizionamento in regioni in accordo ad un dato criterio. L'obiettivo della segmentazione è quindi quello di localizzare le parti costituenti di un dato data-set

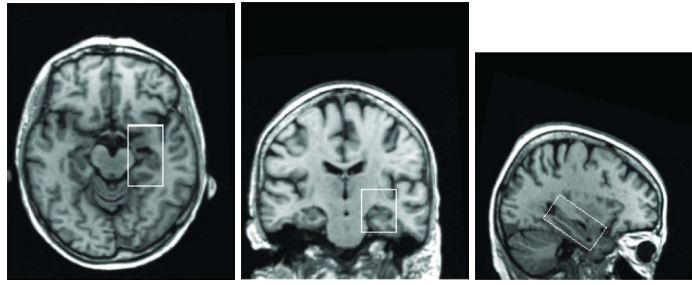


Figura 4.3: Da sinistra, vista assiale, coronale e sagittale di un immagine dopo l'allineamento con il template ICBM152. Sulle tre fette è evidenziata la scatola ippocampale.

gion Of Interest, ROI), di forma parallelepipedica in cui “sicuramente” è contenuto l'ippocampo insieme ad altre strutture parziali;

- blocco per la segmentazione e isolamento dell'ippocampo nella ROI individuata al primo passo, che utilizza non solo le informazioni racchiuse all'interno delle MRI fornite, ma tiene conto anche della geometria dei pixel e della loro posizione spaziale, utilizzando le informazioni geometriche fornite attraverso dei modelli (*template box*⁴) di segmentazioni dell'ippocampo, eseguite manualmente da radiologi esperti su dei campioni significativi di ippocampo.

Estrazione della scatola ippocampale

Il metodo di estrazione si basa sull'assunzione che il contrasto dei livelli di grigio caratteristici dell'ippocampo e delle strutture adiacenti siano unici all'interno dell'intero volume cerebrale. Questo fa sì che può essere realizzata una procedura automatica per identificare la regione ippocampale senza ambiguità. Considerazioni neuro-anatomiche suggeriscono che una scatola ippocampale, HB, di forma parallelepipedica, ha dimensioni $30 \times 70 \times 30 \text{ mm}^3$. L'estrazione delle HB avviene con una procedura automatica, che richiede poca interazione.

Illustriamo ora la procedura per l'estrazione dell'ippocampo destro da un volume cerebrale (la procedura è equivalente per la parte sinistra).

Dopo che le immagini MR di input sono state etichettate (l'esperimento è stato eseguito su 133 volumi, sani, MCI e malati), i volumi sono stati normalizzati nello spazio stereotattico con una co-registrazione rigida (co-registrazione affine a dodici gradi di libertà), usando come metrica la cross-correlazione normalizzata (vedi 2.3.1), su un volume di riferimento (ICBM152, International Consortium for Brain Mapping). Questa operazione normalizza i cervelli in termini di direzioni, posizioni e orientazioni. Di conseguenza, dopo la normalizzazione, tutti gli ippocampi condivideranno, grosso modo, le stesse dimensioni e posizioni. Nella figura 4.3 mostriamo tre fette, assiale, coronale e sagittale, di un volume dopo la normalizzazione, con la zona ippocampale evidenziata.

Dopo la normalizzazione spaziale, la scatola ippocampale dal primo volume viene estratta manualmente da un esperto. Una cura particolare viene utilizzata nel posizionare i bordi della

⁴Modelli di ippocampo che ne riassumono la variabilità morfologica.

box per far sì che l'ippocampo sia nella parte interna della scatola. Il passo successivo della procedura consiste nell'estrazione della seconda HB dai rimanenti 132 volumi cerebrali.

La procedura di estrazione si basa su una co-registrazione rigida (roto-traslazione con quindi sei gradi di libertà, tre traslazioni più tre rotazioni) del primo HB (immagine *reference*) sulle rimanenti 132 (immagini *template*). Per decidere quanto bene un'immagine *template* è stata co-registrata sull'immagine *reference*, è stata definita una distanza tra box ippocampali. In questo modo abbiamo determinato un parametro quantitativo che permesso l'individuazione della migliore tra le 132 co-registrazioni. La definizione di distanza adottata si basa sul coefficiente di correlazione normalizzato \mathcal{C} . Se A , e B sono due HB di N voxel ($N = 63000$ nel nostro caso), allora il parametro \mathcal{C} è dato da:

$$\mathcal{C}_{A,B} = \frac{\sum_{\alpha=1}^N (A_{\alpha} - \bar{A}) \cdot (B_{\alpha} - \bar{B})}{\sqrt{\sum_{\alpha=1}^N (A_{\alpha} - \bar{A})^2} \cdot \sqrt{\sum_{\alpha=1}^N (B_{\alpha} - \bar{B})^2}},$$

dove A_{α} e B_{α} sono le intensità, e \bar{A} e \bar{B} sono le intensità medie delle scatole A e B . La definizione di \mathcal{C} è la stessa del coefficiente della metrica basata sulla cross-correlazione (eq. 2.1). Dalla quantificazione del parametro \mathcal{C} deriva la definizione di distanza tra A e B :

$$d_{A,B} = 1 - \mathcal{C}_{A,B}$$

La distanza così definita è invariante per scala e per spostamenti e produce una funzione costo con dei minimi ben definiti.

Torniamo all'estrazione della seconda scatola ippocampale. I 132 volumi rimasti, vengono co-registrati sulla box estratta manualmente. Per ogni volume abbiamo quindi sei parametri della co-registrazione più la distanza ($\delta_{1,j}$, $2 \leq j \leq 133$, uno sta per distanza dal primo box) tra la scatola originale e quella del volume preso in considerazione (il calcolo della distanza avviene senza l'estrazione dei nuovi box dal momento che si utilizza come $\mathcal{C}_{A,B}$ direttamente il parametro della metrica della co-registrazione). I 132 valori calcolati vengono inseriti nella prima riga di sette matrici (una matrice per le distanze, e una per ognuno dei parametri della roto-traslazione). Note le distanze $\delta_{1,j}$, la seconda box si estrae dal volume a cui corrisponde la distanza minore (δ_{1,j^*}), usando i parametri della co-registrazione ad esso relativi. Una volta che abbiamo la seconda box, si procede a co-registrare con essa, le rimanenti 131. I nuovi parametri, e cioè le distanze ($\delta_{2,j}$) e i parametri della co-registrazione, vengono inseriti nella seconda riga delle sette matrici citate prima. La terza scatola viene estratta dal volume che ha la distanza minima tra le $\delta_{2,j}$ e δ_{1,j^*} . La procedura per le altre estrazioni segue lo schema analizzato e si ferma quando tutte le 133 scatole sono estratte. Quindi, tranne che per l'estrazione della prima box, la procedura è completamente automatica.

La stessa procedura viene applicata all'ippocampo sinistro.

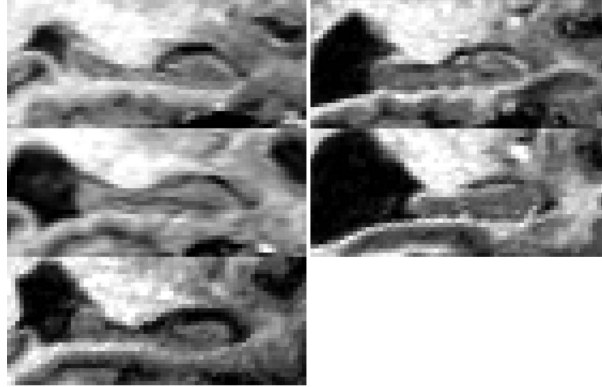


Figura 4.4: Sezione sagittale dei cinque ippocampi scelti come template.

Selezione dei *box template* e segmentazione dell'ippocampo

Nella procedura descritta per l'estrazione della scatola ippocampale, abbiamo mostrato come sono state estratte 266 box di ippocampo. Ora, dato un nuovo volume da cui si voglia estrarre l'ippocampo, non è certamente ragionevole rifare la procedura partendo da zero riconsiderando 134 immagini invece di 133. Per questo motivo, è stata messa a punto una procedura che, dai 266 ippocampi, ne ha fatto scegliere un sotto-insieme rappresentativo. In pratica sono stati trovati dei box ippocampali, chiamati *template*, che racchiudono "tutte" le variabilità di qualsiasi altro ippocampo. La descrizione della procedura per la determinazione del numero di ippocampi template e per la loro successiva selezione viene omessa perché esula dagli scopi del presente lavoro. Per maggiori dettagli rimandiamo all'articolo [Calvini et al., 2009].

Una volta estratti le *box template* (che nel caso specifico sono cinque Fig.4.4) sono stati segmentati a mano da esperti. In definitiva per ogni *box template* si ha a disposizione una maschera binaria che rappresenta l'ippocampo in essa contenuto. Per ogni nuovo volume da cui si vuole estrarre gli ippocampi si procede nel seguente modo: si co-registrano (co-registrazione rigida) le *box template* sul nuovo studio e si ottengono le nuove scatole ippocampali (una destra e una sinistra). Si effettua una co-registrazione deformabile (2.4) tra le nuove box e quelle template e si decide, tra quest'ultime, quale è la più simile alle nuove box (per esempio si calcola il valore medio del campo di deformazione). La "migliore" co-registrazione, determinerà quindi il *box template* che meglio rappresenta la nuova scatola ippocampale. La maschera binaria del template così selezionato viene applicata alla nuova scatola e si arriva quindi alla selezione dell'ippocampo del nuovo volume. La procedura di estrazione della HB è mostrata in figura 4.5.

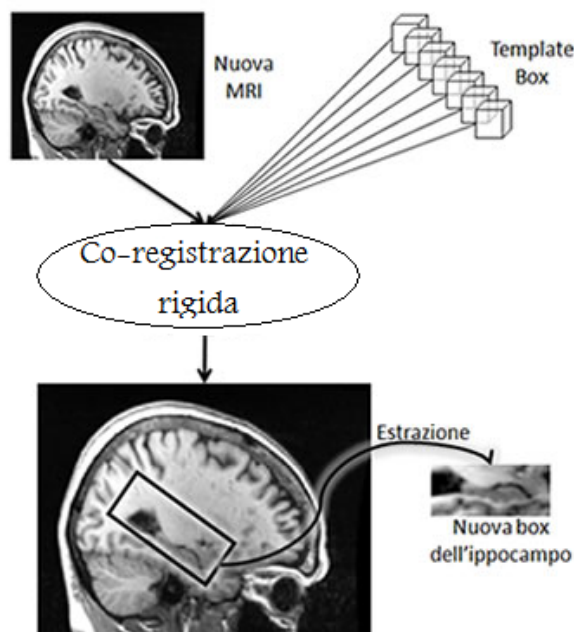


Figura 4.5: Processo di estrazione della scatola ippocampale.

4.4 Stima del Grado di Erosione Ossea nell'Artrite Giovanile Ideopatica

L'artrite ideopatica giovanile (JIA) è una condizione patologica molto eterogenea che si mostra assieme a differenti forme di artrite cronica di origine sconosciuta. L'insorgenza della JIA può sopraggiungere da pochi mesi dopo la nascita a circa sedici anni di età, mentre il picco è intorno ai sei anni di età. La JIA colpisce come prima cosa la membrana sinoviale⁵ e le ossa delle articolazioni; inoltre l'infiammazione cronica della membrana sinoviale può causare una progressiva degenerazione degli arti e quindi anche una disabilità funzionale grave. L'impatto della JIA sulla società è significativo dal momento che la malattia colpisce un bambino su mille, e rappresenta la maggiore causa di disabilità nella popolazione pediatrica.

La causa della JIA non è stata ancora identificata e per questo in molti casi la sua diagnosi avviene per esclusione. Comunque, sebbene l'artrite non sia ereditata direttamente, sembra che sia i fattori genetici che quelli ambientali giochino un ruolo fondamentale nella manifestazione della malattia. Sta di fatto, che molti sforzi sono stati fatti, e vengono fatti tutt'ora, per capire le cause della malattia e, di conseguenza, determinarne un effettivo trattamento farmacologico. Più nello specifico, uno dei maggiori obiettivi della ricerca è la possibilità di distinguere e classificare tra differenti livelli di malattia, e quindi l'abilità di sviluppare dei trattamenti più

⁵In un'articolazione, la membrana sinoviale è una membrana connettivale sottile che riveste internamente la capsula articolare e la parte articolare dell'osso. È formata da uno strato di cellule endoteliali poste su un tessuto connettivo fibroso. Riveste anche i legamenti interarticolari e i tendini. Contiene la sinovia, un liquido filamentoso, prodotto in parte dalla membrana stessa, che serve a lubrificare le articolazioni, mentre le frange sinoviali sono delle pieghe formate dalla membrana nelle articolazioni.

specifici e appropriati per ogni particolare paziente. Comunque, fino ad ora non sono stati ottenuti risultati significativi dal punto di vista statistico, e la classificazione attuale, basata su criteri clinici, è ancora insoddisfacente: molti dei sottogruppi proposti (a livello di manifestazione della patologia) non appaiono abbastanza omogenei. Non è ancora possibile, per esempio, distinguere effettivamente, all'inizio del corso della malattia, pazienti che avranno ingenti danni alle articolazioni (e che quindi richiederebbero un trattamento più aggressivo e precoce), da quelli in cui la malattia avrà un decorso lento e meno dannoso. Infine, allo stato attuale, nei test clinici, l'efficacia dei medicinali può essere valutata solo in base a parametri clinici, dal momento che i medici non hanno a disposizione un quantitativo sufficiente di misurazioni che permettano una rapida identificazione sia della progressione, dovuto alla malattia, sia dell'eventuale rallentamento, dovuto al medicinale, dei danni.

Dalle precedenti considerazioni, si può dedurre facilmente di quanto sia importante identificare degli indicatori affidabili dell'artrite ideopatica giovanile, che possano fornire informazioni relative alla malattia.

Obiettivo del progetto di ricerca *Health-e-Child*, in cui si inserisce il nostro lavoro, è proprio quello dell'individuazione degli indicatori di cui abbiamo appena parlato, cercando nelle informazioni contenute in immagini mediche e integrando queste informazioni con i dati clinici.

4.4.1 Descrizione del Problema

Negli anni, sono state testate diverse tecniche di *imaging* medico sulla diversa capacità di individuare e quantificare le erosioni e il panno sinoviale. L'ipotesi di base è che un'analisi automatica delle immagini può dare la possibilità di individuare gli indicatori quantitativi desiderati. Non tutte le modalità di immagini possono essere utilizzate per lo scopo. Infatti, per esempio, i raggi X mostrano l'erosione delle ossa, la perdita di cartilagine (indirettamente, attraverso il restringimento delle articolazioni), e il disallineamento delle articolazioni, ma non possono visualizzare direttamente la membrana sinoviale, l'effusione delle articolazioni, la cartilagine articolare, il midollo osseo o i tendini e legamenti. Quindi i raggi X permettono un'analisi dei danni dovuti alla JIA alle articolazioni ma sono insensibili alla infiammazione del panno sinoviale.

Le immagini di risonanza magnetica (MRI), invece, permettono la visualizzazione dell'infiammazione della membrana sinoviale e, allo stesso tempo, rendono possibile sia la visualizzazione dei danni alla cartilagine e alle ossa, sia l'evidenziazione dei cambiamenti delle erosioni in modo più sensibile rispetto alle radiografie, in particolare nella fase iniziale della malattia. Con le MRI è anche possibile evidenziare patologie dei tendini e valutare l'integrità dei legamenti.

L'ecografia muscolo-scheletrica ha mostrato la sua utilità nella diagnosi e localizzazione dell'effusione articolare e del panno sinoviale. Molti studi descrivono l'alta sensibilità per l'evidenziazione delle erosioni delle ossa delle articolazioni con l'utilizzo di ecografie rispetto all'utilizzo di immagini radiografiche. L'ecografia è la modalità di imaging utilizzata per la

diagnosi delle patologie ai tendini così come per l'analisi di patologie ai legamenti, ai muscoli e alla cartilagine. Le ecografie rendono accessibile in maniera veloce ed economica quelle informazioni, altrimenti impercettibili, di molte malattie reumatiche.

L'ecografia muscolo-scheletrica e l'MRI quindi, sono strumenti di imaging promettenti per l'analisi delle infiammazione della membrana sinoviale e per il controllo della progressione dei danni alle articolazioni. Comunque, fin'ora, ci sono poche informazioni sull'utilizzo di queste tecnica di imaging e manca un protocollo standard e validato per JIA.

Il valore delle immagini MR, come un metodo avanzato per valutare l'attività e il danno dell'artrite reumatoide negli adulti, è attualmente studiato dal consorzio di ricerca chiamato *Outcome Measures in Rheumatology Clinical Trials* (OMERACT). Comunque, i risultati ottenuti in seno al progetto OMERACT non sono applicabili direttamente ai bambini perché l'artrite reumatoide degli adulti è differente alla JIA e anche perché la crescita dello scheletro nei bambini richiede un approccio differente. In effetti, l'ossificazione dei bambini non è completa e la grandezza degli arti varia rapidamente con l'avanzare dell'età.

Anche se entrambe le modalità di imaging, l'ecografia muscolo-scheletrica e l'MR, si adeguano alle caratteristiche del problema, si è focalizzato l'attenzione solo sulla seconda, dal momento che appare più adatta per misure quantitative e per la standardizzazione di un protocollo. Le MRI sono diventate quindi l'input degli algoritmi sviluppati, e tutte le discussioni e le assunzioni fatte si applicano specificamente a questa modalità.

Riassumendo, il progetto *Health-e-Child* ha due obiettivi principali: l'identificazione di caratteristiche (feature) significative che possono essere estratte da dati medicali e, di conseguenza, la modellizzazione dei danni alle articolazioni per una diagnosi e identificazione precoce della patologia.

Il raggiungimento di questi obiettivi, ha implicato la risoluzione dei seguenti problemi di Computer Vision:

- segmentazione della membrana sinoviale in immagini di risonanza magnetica (contrast-enhanced)
- rilevamento di erosioni delle ossa in immagini T1 senza mezzo di contrasto
- co-registrazione di immagini dello stesso paziente acquisite in tempi diversi (baseline e follow up) e con modalità differenti.

Per maggiori dettagli sui primi due punti, rimandiamo al lavoro [Basso et al., 2009].

Il terzo punto invece, uno degli obiettivi del presente lavoro di tesi, è il task su cui ci siamo concentrati in seno al progetto *Health-e-Child*.

Arrulemento dei Pazienti e Materiali Utilizzati

Il progetto *Health-e-Child* coinvolge lo studio di diversi sotto-insiemi di pazienti (circa 300), in tempi differenti, affetti da JIA. Partecipano allo studio i pazienti con la patologia (secondo la classificazione ILAR, International League Against Rheumatism) e con artrite attiva del polso

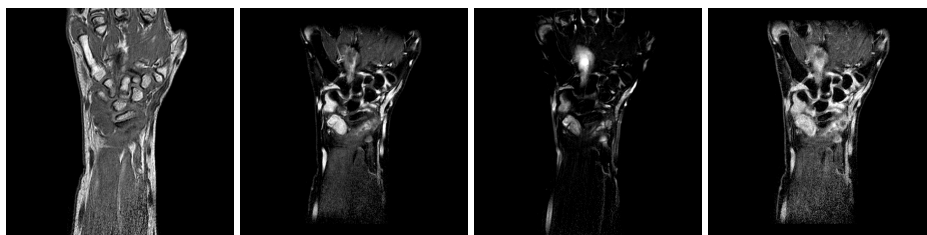


Figura 4.6: Esempi dei diversi tipi di acquisizioni per il protocollo MR. Da sinistra: T1 pre-contrasto, T1 dopo 1.5 minuti dall'iniezione del mezzo contrasto, T2, T1 dopo 10 minuti dall'iniezione del mezzo contrasto

e/o dell'anca. Sui pazienti si effettuano l'acquisizione di MRI e US (ecografia) dell'articolazione affetta da malattia sia all'inizio dello studio (baseline), sia a uno e se possibile a due anni dopo (follow-up). La risonanza magnetica del polso avviene solo per quei pazienti "collaborativi" che non richiedono l'anestesia generale.

Le immagini acquisite (es. fig. 4.6), allo stato attuale, e su cui abbiamo lavorato sono del tipo:

- fast field echo T1 volumetriche
- fast field echo T1, volumetriche con soppressione del grasso, un minuto e mezzo dopo l'iniezione di Gd-DTPA (mezzo di contrasto gadobenato dimeglumina)
- turbo spin echo T2, con soppressione del grasso
- fast field echo T1, con soppressione del grasso, dieci minuti dopo l'iniezione di Gd-DTPA

4.4.2 Soluzione Algoritmica Proposta

Abbiamo visto che le immagini che devono essere co-registrate quindi, sono multi-modali. In più, la scena, e quindi il distretto anatomico, che le immagini contengono è differente per diversi motivi. Da una parte le immagini sono acquisite in tempi diversi (ordine dei minuti), con e senza mezzo di contrasto, e quindi sono affette da un possibile movimento del paziente, dall'altra, la stessa acquisizione viene ripetuta dopo un lungo lasso di tempo e quindi, in questo caso, ad un eventuale diverso posizionamento del paziente si accompagna una notevole crescita ossea, e/o una eventuale deformazione, e/o erosione dovuta alla progressione o regressione (nel qual caso abbiamo un venir meno delle erosioni e delle deformazioni) della malattia. Queste considerazioni hanno indirizzato la scelta dei vari step del metodo di co-registrazione nel seguente modo: data la multi-modalità delle immagini abbiamo usato come metrica la mutua informazione, data l'esistenza di deformazioni abbiamo scelto una trasformazione non-rigida. In più, per motivi sia di efficienza computazionale, sia soprattutto, per evitare minimi locali, abbiamo utilizzato l'approccio multi-risoluzione (*coarse-to-fine* vedi Sec. 2.3.5). Per uno stato dell'arte relativo ai diversi approcci noti in letteratura alla co-registrazione non-rigida multi-modale, rimandiamo al Capitolo 2.



Figura 4.7: Esempio di co-registrazione multi-modale non-rigida. Da sinistra: immagine template T1 follw-up, immagine refernece T1 baseline, risultato della co-registrazione.

A differenza dell'approccio descritto nella Sec. 2.3.5, invece che utilizzare ai diversi livelli della co-registrazione le immagini *reference* e *template* a diversa risoluzione (approccio piramidale), abbiamo ottenuto lo stesso risultato variando il numero di punti utilizzati per il calcolo della metrica MI. Ad un livello più basso (*coarse*) abbiamo utilizzato un numero basso di *sample*, poi gradualmente ne abbiamo usato un numero maggiore. I tipi di co-registrazione utilizzata sono quella rigida (2.3.2), affine (2.3.2) e quella non-rigida (2.3.2).

La co-registrazione quindi è stata divisa in quattro fasi consecutive:

1. co-registrazione rigida
2. co-registrazione affine
3. co-registrazione non-rigida con BSpline (*coarse*)
4. co-registrazione non-rigida con BSpline (*fine*)

CAPITOLO 5

ESPERIMENTI E RISULTATI

In questo capitolo vengono riportati, in maniera sistematica, i principali risultati ottenuti durante lo svolgimento del lavoro descritto nei capitoli precedenti. La prima parte del capitolo si concentra sulla parte applicativa della tesi, il cui obiettivo era affrontare e risolvere dei problemi clinici in cui fosse richiesto in qualche forma l'utilizzo della co-registrazione. La seconda parte, invece, si concentra sulla verifica della validità dell'algoritmo per la correzione adattiva dell'intensità, mettendo a confronto i risultati dell'algoritmo con quelli ottenibili con la versione iniziale di Guimond.

Tutti gli esperimenti presentati in questo capitolo sono stati possibili usando un framework software per la co-registrazione interamente progettato e implementato in C++ durante il triennio di dottorato. Tale framework si basa sulla libreria open-source ITK ed è stato testato e validato nel corso degli ultimi mesi all'interno delle diverse collaborazioni di ricerca con medici e radiologi.

5.1 Risultati dell'Algoritmo di Mosaicing

Partiamo dal primo problema affrontato, quello del mosaicing. L'obiettivo era l'allineamento di una serie di immagini di risonanza magnetica 2D di uno stesso paziente, acquisite con un campo di vista standard e solo parzialmente sovrapponibili, al fine di ottenere una singola immagine *total body*. Come descritto nella sezione (Mosaicing) abbiamo utilizzato, per raggiungere l'obiettivo, una co-registrazione rigida (abbiamo provato sia traslazione che roto-traslazione), con la metrica la SSD, come ottimizzatore la discesa del gradiente e come funzione di interpolazione abbiamo usato l'interpolazione lineare.

Nella figura 5.1 mostriamo un esempio di co-registrazione rigida (solo traslazione) di due immagini di uno stesso ginocchio acquisite a due altezze diverse. La figura mostra il risultato estremamente buono ottenuto, a testimonianza della validità delle ipotesi per la scelta dei parametri della co-registrazione. Nella figura 5.2 mostriamo il risultato della co-registrazione

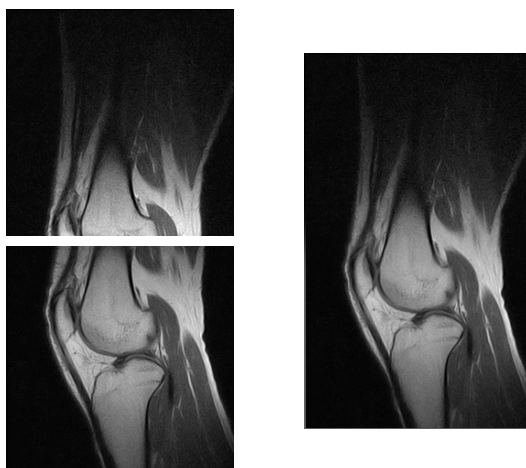


Figura 5.1: Co-registrazione di due immagini nella regione anatomica in cui è visibile il ginocchio.

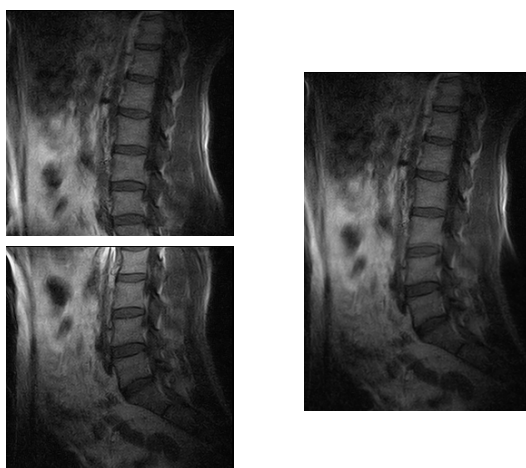


Figura 5.2: Esempio di acquisizione di immagini con un macchinario con campo di vista limitato. A sinistra, per avere l'intera spina dorsale c'è bisogno di due acquisizioni. A destra, un esempio del utilizzo del nostro algoritmo, vediamo l'immagine in cui c'è la colonna completa.

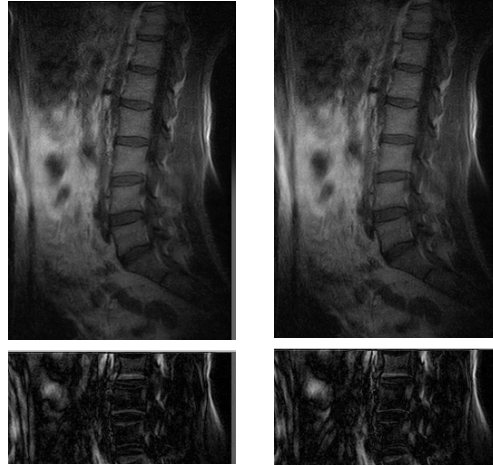


Figura 5.3: Confronto tra la co-registrazione ottenuta con semplice traslazione (a sinistra) e con roto-traslazione (a destra). In basso sono riportate le differenze tra l'immagine *reference* e *template* (nella zona in comune) nei due rispettivi casi.

rigida su una coppia di immagini raffiguranti la colonna vertebrale. In questo caso il risultato non è altrettanto buono come nel caso precedente in quanto si possono notare alcuni piccoli artefatti nei pressi delle giunture della colonna vertebrale. Questi artefatti sono da imputare alla presenza di parti anatomiche coinvolte nell'attività respiratoria, questo problema non c'è stato per il gionocchio, in quel caso l'unico movimento significativo da correggere è stato solo quello di traslazione dello strumento di acquisizione. Nell'ultimo esempio, fig. 5.3, sono messi a confronto i risultati ottenuti usando come trasformazione sia la semplice traslazione, sia la roto-traslazione. I risultati mostrano che la roto-traslazione dà, essenzialmente, gli stessi risultati della sola traslazione, pertanto si è preferito utilizzare la trasformazione con meno parametri e quindi meno onerosa computazionalmente.

5.2 Risultati dell'Algoritmo per il Riallineamento dei Volumi Cerebrali

In questo caso il problema affrontato è stato quello della correzione di artefatti dovuti ai movimenti dei pazienti durante l'acquisizione *inter-packet* di MRI. Non solo abbiamo trovato una trasformazione che allineasse i due pacchetti, ma abbiamo anche trovato un modo per ricostruire l'informazione persa.

Le immagini su cui abbiamo lavorato sono quindi immagini di risonanza magnetica 3D. Come descritto nella sezione *Riallineamento di volumi cerebrali acquisiti con pacchetti interlacciati*, per la messa a punto del metodo che proponiamo, ci siamo avvalsi anche di immagini sintetiche, ed in particolare di un fantoccio, *Phantomag*, sviluppato dall'Istituto di Biostrutture e Bioimmagini (IBB, CNR di Napoli) con il quale abbiamo collaborato, che simula l'acquisizione di immagini di risonanza magnetica.

Anche in questo caso, come per il problema del *mosaicing*, abbiamo utilizzato una co-registrazione

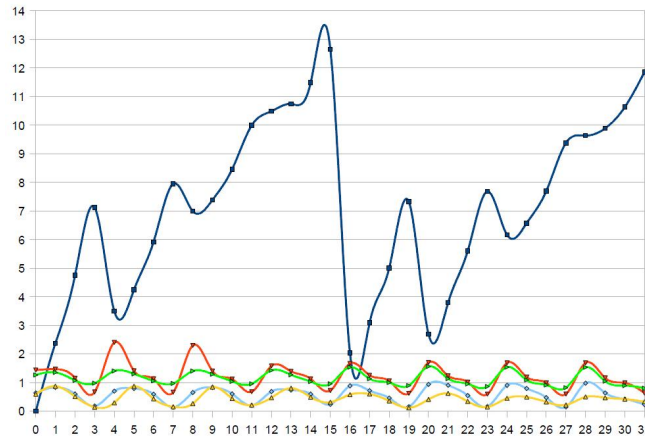


Figura 5.4: Risultato delle varie co-registrazioni. Sull'asse x abbiamo il numero del test, sull'asse y , in blu, la distanza, in millimetri, tra phantomag e i volumi roto-traslati e la distanza, in millimetri, tra phantomag e i volumi roto-traslati dopo la co-registrazione con: MI-Bspline giallo, MI-linear verde, SSD-linear arancione and SSD-Bspline blu.

rigida (roto-traslazione) e abbiamo fatto diversi test per la scelta della metrica (abbiamo provato sia la MI che la SSD), e dell'interpolazione (abbiamo provato quella lineare e quella BSpline). Per l'ottimizzazione abbiamo utilizzato la discesa del gradiente. Nel seguito vediamo i risultati ottenuti.

5.2.1 Test su Dataset Sintetici

Per semplicità chiamiamo V_i i volumi utilizzati per i test (i volumi ottenuti applicando le roto-traslazioni al modello anatomico da cui sono stati simulate le immagini di MRI) e V_i^r ($i = 1 \dots 31$) quelli ottenuti con l'applicazione del nostro metodo. Il parametro r indica i diversi approcci alla co-registrazione, mentre i indica i diversi studi.

Nella figura 5.4 possiamo vedere le distanze (asse y), in millimetri, per i trentadue studi (asse x) tra il volume che abbiamo chiamato phantomag e i volumi V_i (curva blu) e tra phantomag e i volumi V_i^r (le curve rossa, verde e viola mostrano i risultati ottenuti usando per la co-registrazione come metrica e interpolazione rispettivamente: MI e Bspline, MI e linear, SSD e Bspline, SSD e linear). Come si evince dal grafico, in ogni caso la procedura riduce la massima distanza (ricordiamo ancora che nel caso ideale la distanza massima è zero) e quindi risolve il problema in modo più o meno soddisfacente. Il risultato migliore si ottiene usando per la co-registrazione come metrica la mutua informazione e come interpolazione quella B-spline, poi troviamo, in ordine, il risultato ottenuto con MI e interpolazione lineare, poi quello con SSD e BSpline e infine il risultato con SSD e interpolazione lineare. Se diamo uno sguardo alla figura fig.5.5 in cui sono mostrati i tempi di esecuzione in minuti per ogni diversa combinazione di co-registrazione e per ogni volume (rossa, gialla, viola, e verde rispettivamente per Mi-linear, MI-Bspline, SSD-linear and SSD-Bspline), vediamo, come era ovvio, che gli algoritmi che utilizzano l'interpolazione lineare sono molto più veloci degli altri (si passa da pochi minuti per l'interpolazione lineare a decine di minuti per l'interpolazione Bspline). D'altronde le differen-

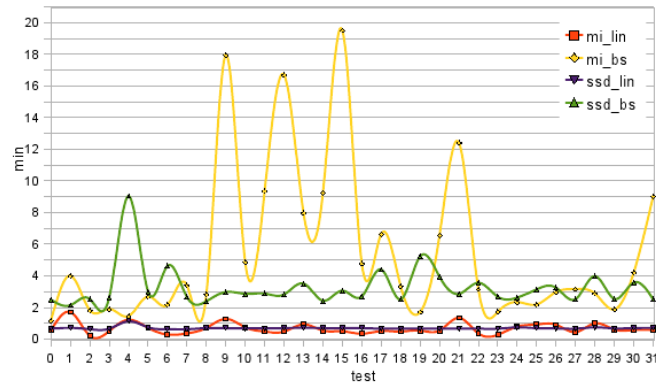


Figura 5.5: Tempi di esecuzioni delle varie co-registrazioni. Sull'asse x abbiamo il numero del test, sull'asse y abbiamo la durata del test in minuti delle diverse co-registrazioni con MI-linear rosso, MI-Bspline giallo, SSD-linear viola e SSD-Bspline verde..

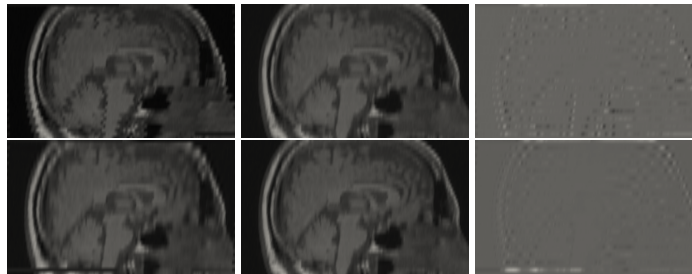


Figura 5.6: Confronto tra i risultati ottenuti con le immagini sintetiche. Sopra, a sinistra, abbiamo l'immagine con artefatti creata con Phantomag. Nel mezzo, sopra e sotto abbiamo Phantomag senza artefatti; sulla destra, sopra, abbiamo l'immagine differenza delle prime due. Sotto a sinistra abbiamo il risultato della co-registrazione, a destra la sua differenza con la centrale.

ze tra i risultati ottenuti utilizzando la combinazione Mi-linear e quelli ottenuti con Mi-Bspline è minima (fig.5.4). Da queste considerazioni possiamo dedurre che il miglior compromesso velocità-qualità si ha con l'utilizzo delle co-registrazione con metrica, la mutua informazione e con interpolazione quella lineare.

Nelle figure 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 5.10, e 5.11 possiamo apprezzare i risultati ottenuti con la combinazione finale.

5.2.2 Test su Immagini Teali

La procedura che ha dato i migliori risultati con le immagini sintetiche è stata applicata ad immagini reali. Per rendere visibili i risultati abbiamo utilizzato immagini che presentavano degli artefatti evidenti. Negli esempi che mostriamo (fig. 5.12 e 5.13) sono evidenti i benefici apportati dal nostro metodo.

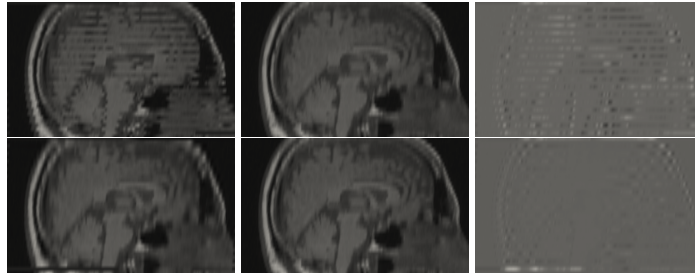


Figura 5.7: Confronto tra i risultati ottenuti su immagini sintetiche. In alto, a sinistra abbiamo l'immagine con artefatti, al centro l'immagini da cui è stata creata quella con artefatti, a destra abbiamo l'immagine differenza delle prime due. Sotto, a sinistra c'è l'immagine con artefatti co-registrata, al centro quella originale, a destra la differenza delle immagini a sinistra.

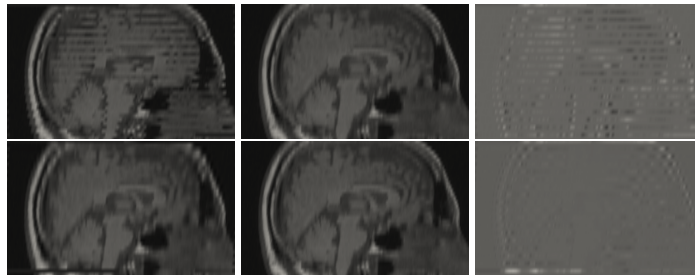


Figura 5.8: Confronto tra i risultati ottenuti su immagini sintetiche. In alto, a sinistra abbiamo l'immagine con artefatti, al centro l'immagini da cui è stata creata quella con artefatti, a destra abbiamo l'immagine differenza delle prime due. Sotto, a sinistra c'è l'immagine con artefatti co-registrata, al centro quella originale, a destra la differenza delle immagini a sinistra.

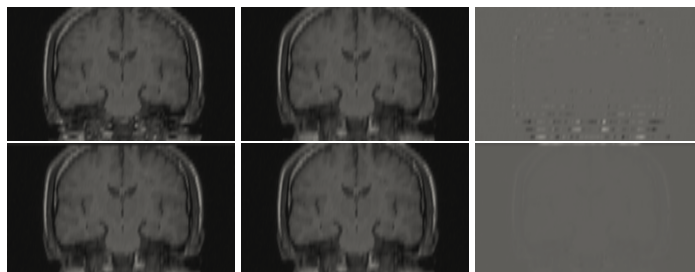


Figura 5.9: Confronto tra i risultati ottenuti su immagini sintetiche. In alto, a sinistra abbiamo l'immagine con artefatti, al centro l'immagini da cui è stata creata quella con artefatti, a destra abbiamo l'immagine differenza delle prime due. Sotto, a sinistra c'è l'immagine con artefatti co-registrata, al centro quella originale, a destra la differenza delle immagini a sinistra.

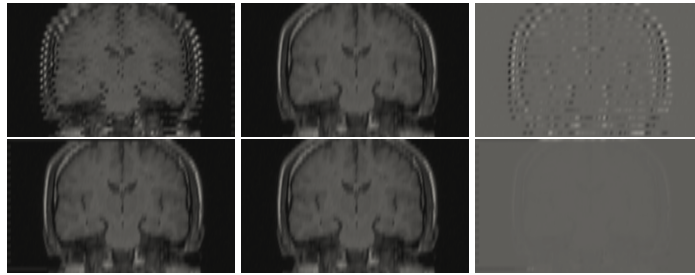


Figura 5.10: Confronto tra i risultati ottenuti su immagini sintetiche. In alto, a sinistra abbiamo l'immagine con artefatti, al centro l'immagini da cui è stata creata quella con artefatti, a destra abbiamo l'immagine differenza delle prime due. Sotto, a sinistra c'è l'immagine con artefatti co-registrata, al centro quella originale, a destra la differenza delle immagini a sinistra.

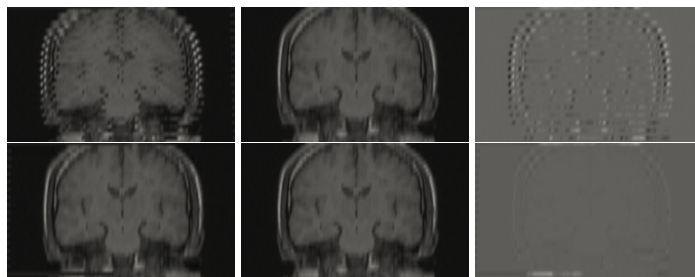


Figura 5.11: Confronto tra i risultati ottenuti su immagini sintetiche. In alto, a sinistra abbiamo l'immagine con artefatti, al centro l'immagini da cui è stata creata quella con artefatti, a destra abbiamo l'immagine differenza delle prime due. Sotto, a sinistra c'è l'immagine con artefatti co-registrata, al centro quella originale, a destra la differenza delle immagini a sinistra.

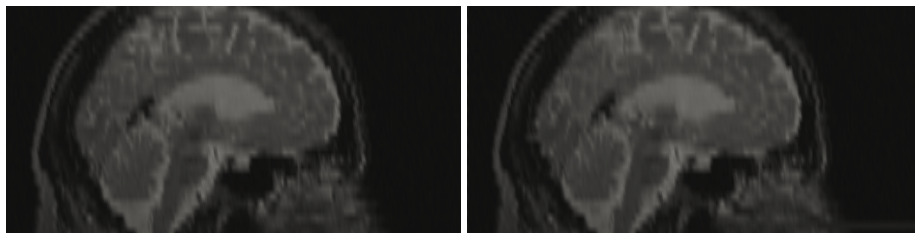


Figura 5.12: Risultato della correzione degli artefatti dovuti al movimento inter-packet di immagini reali. A sinistra abbiamo l'immagine prima della correzione, a destra l'immagine corretta.

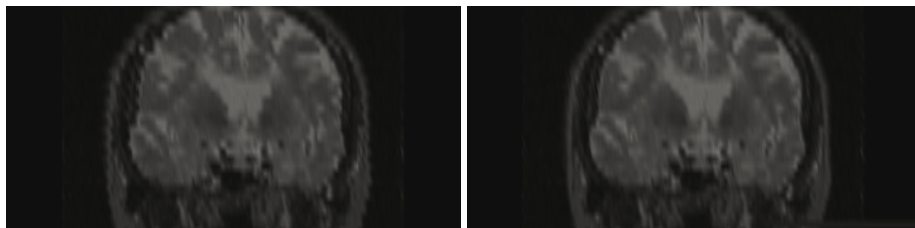


Figura 5.13: Risultato della correzione degli artefatti dovuti al movimento inter-packet di immagini reali. A sinistra abbiamo l'immagine prima della correzione, a destra l'immagine corretta.

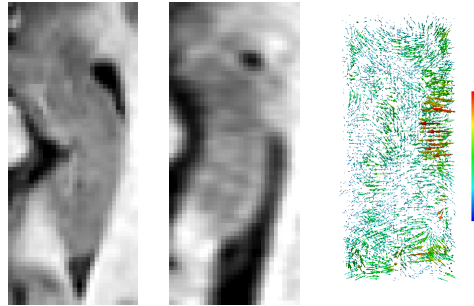


Figura 5.14: Box template a sinistra, box candidato al centro. A destra il campo di deformazione calcolato con la co-registrazione di Thirion.

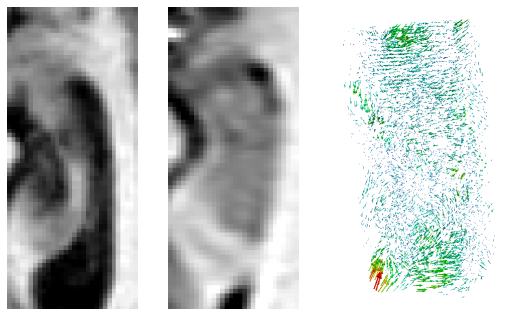


Figura 5.15: Box template a sinistra, box candidato al centro. A destra il campo di deformazione calcolato con la co-registrazione di Thirion.

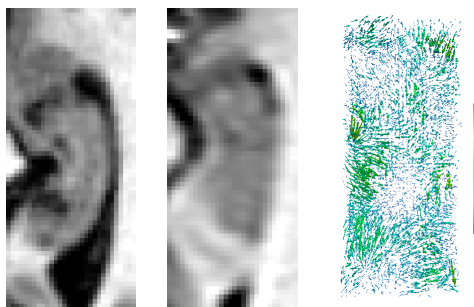


Figura 5.16: Box template a sinistra, box candidato al centro. A destra il campo di deformazione calcolato con la co-registrazione di Thirion.

5.3 Risultati nell'Individuazione dell'Ippocampo

In questo caso, abbiamo utilizzato sia una co-registrazione rigida, con trasformazione affine, con metrica la cross-correlazione, ottimizzazione la discesa del gradiente e interpolazione quella lineare, sia una co-registrazione deformabile basata sul concetto del flusso ottico (ved. 2.4). La prima modalità, per la quale non mostriamo risultati perché simili a quelli mostrati per le altre applicazioni, è stata applicata a volumi di risonanza magnetica cerebrale. La seconda modalità invece a dei volumi, che abbiamo chiamato box ippocampali di risonanza magnetica di dimensioni $30 \times 70 \times 30 \text{ mm}$. Nelle figure 5.14, 5.15 e 5.16 mostriamo dei risultati ottenuti co-registrando delle *box template* (**vedi capitolo applicazioni ippo**) con una nuova box estratta dalla procedura. Vediamo a sinistra la box template, al centro la box candidata, a destra il campo di deformazione risultato della co-registrazione di Thirion. I colori, dall'azzurro al rosso, indicano la grandezza dei vettori del campo di deformazione.

5.4 Risultati per l'Artrite Giovanile Ideopatica

Il progetto *Health-e-Child* in cui abbiamo collaborato, affronta il problema dell'artrite ideopatica giovanile, con due obiettivi principali: l'identificazione di caratteristiche (feature) significative che possono essere estratte da dati medicali e, di conseguenza, la modellizzazione dei danni alle articolazioni per una diagnosi e identificazione precoce della patologia.

Il raggiungimento di questi obiettivi, ha implicato la risoluzione dei seguenti problemi di Computer Vision:

- segmentazione della membrana sinoviale in immagini di risonanza magnetica (contrast-enhanced)
- rilevamento di erosioni delle ossa in immagini T1 senza mezzo di contrasto
- co-registrazione di immagini dello stesso paziente acquisite in tempi diversi (baseline e follow up) e con modalità differenti.

Le immagini su cui abbiamo lavorato sono del tipo:

- fast field echo T1 volumetriche
- fast field echo T1, volumetriche con soppressione del grasso, un minuto e mezzo dopo l'iniezione di Gd-DTPA (mezzo di contrasto gadobenato dimeglumina)
- turbo spin echo T2, con soppressione del grasso
- fast field echo T1, con soppressione del grasso, dieci minuti dopo l'iniezione di Gd-DTPA

la co-registrazione utilizzata, come spiegato nella sezione (Artrite...) e quella a multi-risoluzione divisa nelle seguenti quattro fasi consecutive:

1. co-registrazione rigida

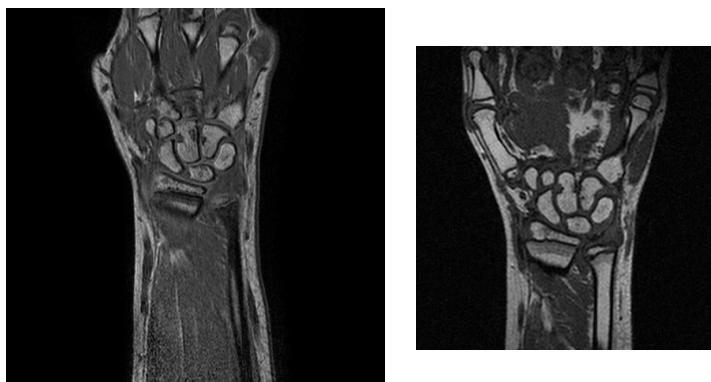


Figura 5.17: Polsi baseline e followup del paziente uno.

2. co-registrazione affine
3. co-registrazione non-rigida con BSpline (coarse)
4. co-registrazione non-rigida con BSpline (fine)

La metrica utilizzata è la mutual information, mentre come ottimizzatore abbiamo usato la discesa del gradiente e come interpolazione quella lineare.

Di seguito mostriamo alcuni dei test eseguiti e dei risultati ottenuti.

Nelle figure 5.17 e 5.22 mostriamo due fette, di due volumi, baseline e followup, di risonanze magnetiche (T1) dello stesso polso in tempi differenti di due pazienti (che denoteremo con pazinete uno e due) differenti. Le fette mostrate sono quelle centrali dei volumi. Come si può notare la scena contenuta nelle immagini è differente, in più i volumi hanno grandezze e intensità differenti. Queste caratteristiche sono dovute a diversi fattori: le immagini sono state acquisite in tempi diversi, magari con un protocollo diverso, con sicuro posizioni diverse dei pazienti (e quindi dei polsi). In più si deve considerare il fattore di crescita delle ossa che nei bambini è molto pronunciato. Il risultato è che tra i due volumi si hanno sia differenze di posizione (trasformazione di roto-traslazione) e di scala (trasformazione affine), sia deformazioni (trasformazione BSpline). Nella figure 5.18 e 5.19 (e in quelle 5.23 e 5.24) vediamo il risultato della nostra co-registrazione. È possibile notare l'immagine baseline e quella followup co-registrata sulla baseline (Fig. 5.18 e 5.23) e viceversa (Fig. 5.19 e 5.24). Nelle figure 5.20, 5.21, 5.25 e 5.26, mostriamo i campi di deformazione calcolati con la co-registrazione. Abbiamo inserito (per il paziente due) differenti punti di vista per rendere l'idea dell'andamento del campo. I differenti colori, dall'azzurro al rosso, indicano la grandezza dei vettori del campo di deformazione. Come era ovvio i campi di deformazione hanno direzioni opposte per i due versi della co-registrazione.

Nella figura 5.27 mostriamo (solo per il secondo paziente) il rendering dei volumi baseline, followup (sopra) e dei volumi di followup, co-registrato su quello di baseline (sotto a sinistra) e di baseline, co-registrato su quello di followup (sotto a destra)

Mostriamo ora i risultati della co-registrazione di due volumi T1 e T2 con contrasto. Nella figura 5.28 vediamo, a sinistra, una fetta dell'immagine T1 (*reference*), a centro la fetta corri-

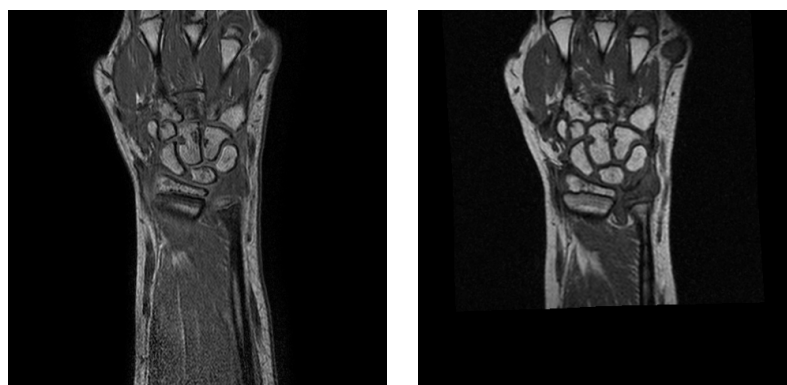


Figura 5.18: Polsi baseline e followup co-registrato del paziente uno.

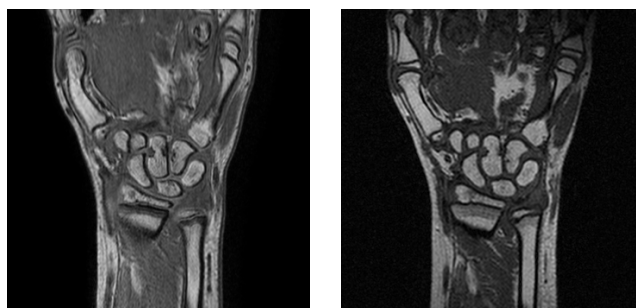


Figura 5.19: Polsi baseline co-registrato e followup del paziente uno.

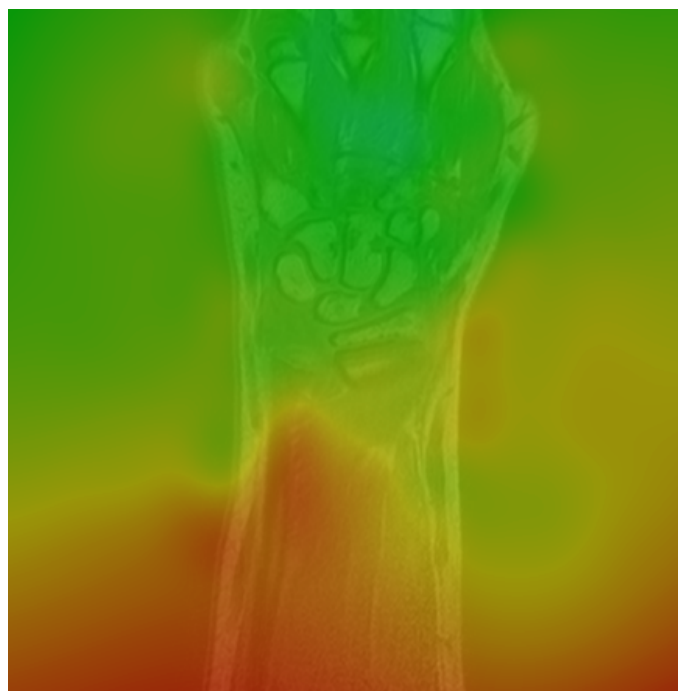


Figura 5.20: Campo di deformazione (per la co-registrazione del volume di baseline sul volume di followup del paziente uno) più volume di baseline. I colori, dal giallo al rosso, mostrano la grandezza dei vettori dei campi di deformazione.

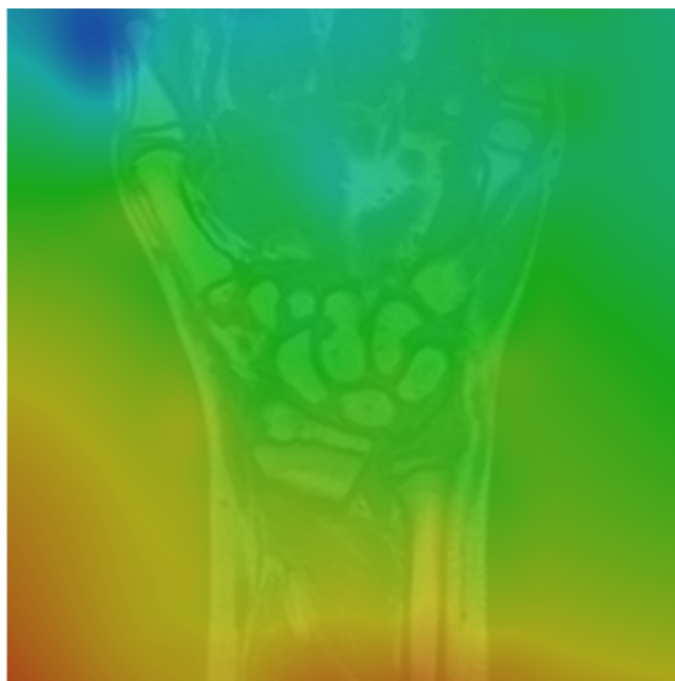


Figura 5.21: Campo di deformazione (per la co-registrazione del volume di followup sul volume di baseline del paziente uno) più volume di followup. I colori, dal giallo al rosso, mostrano la grandezza dei vettori dei campi di deformazione.



Figura 5.22: Polsi baseline e followup paziente due. .

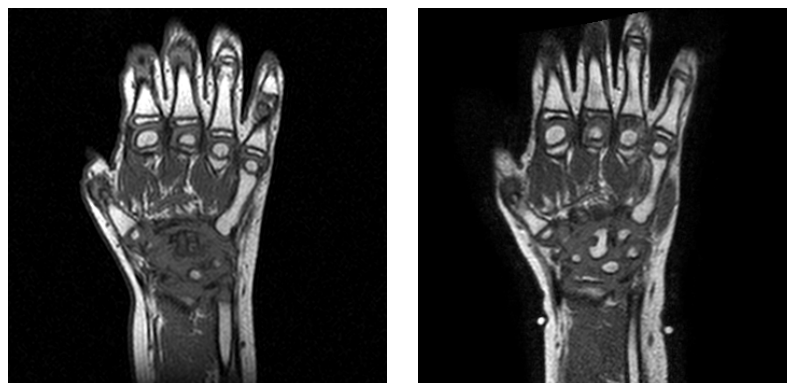


Figura 5.23: Polsi baseline e followup co-registrato del paziente due.

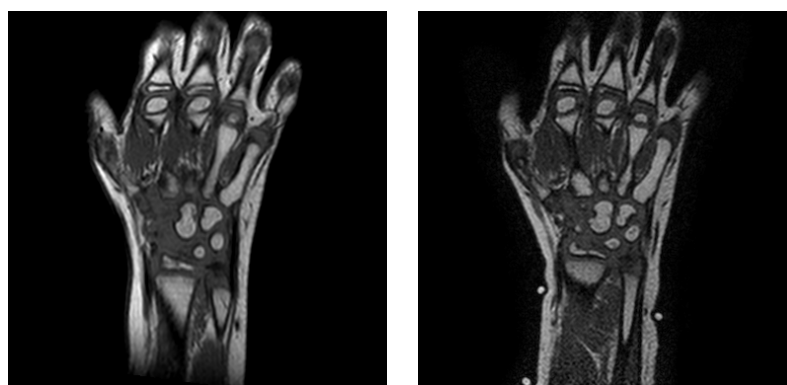


Figura 5.24: Polsi baseline co-registrato e followup del paziente due.

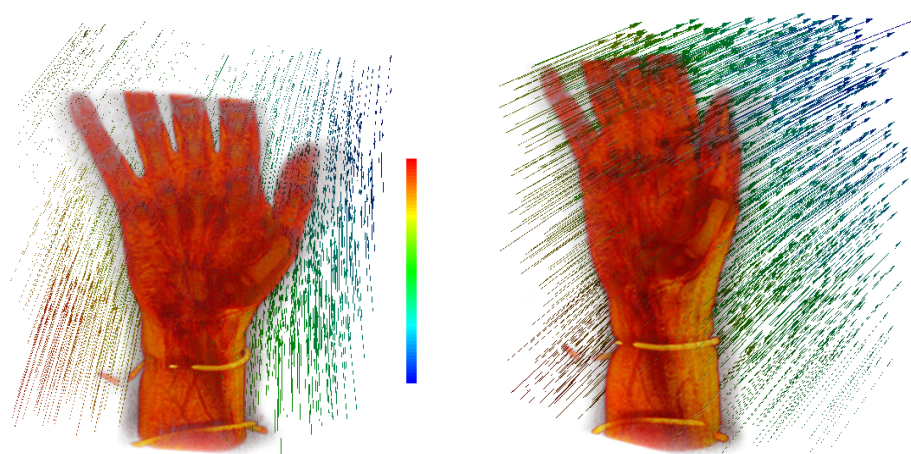


Figura 5.25: Diversi punti di vista del campo di deformazione per la co-registrazione del volume di followup sul volume baseline del paziente due, più rendering del volume di followup. I colori, dall'azzurro al rosso, mostrano le diverse grandezze dei vettori del campo di deformazione.

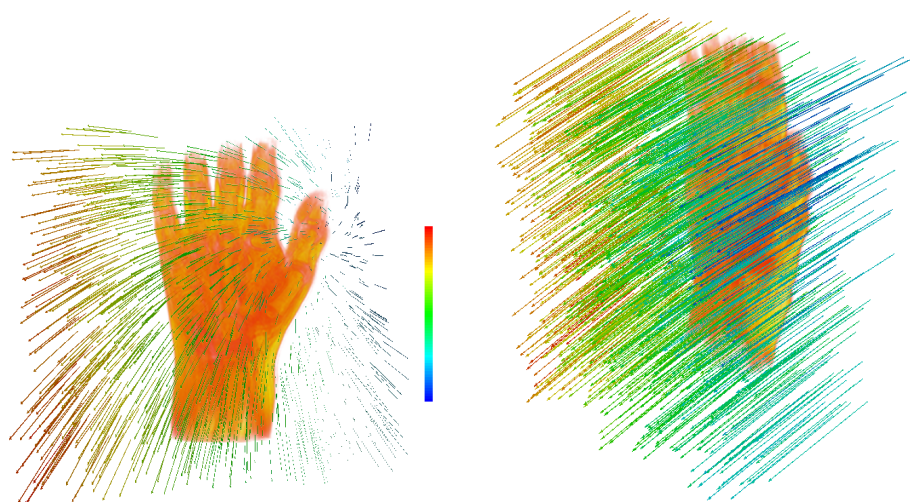


Figura 5.26: Diversi punti di vista del campo di deformazione per la co-registrazione del volume di followup sul volume baseline del paziente due, più rendering del volume di followup. I colori, dall'azzurro al rosso, mostrano le diverse grandezze dei vettori del campo di deformazione.

spondente del volume T2 (*template*) e a destra la fetta del volume T2 dopo la co-registrazione. Le due immagini *reference* e *template* sono già abbastanza allineate, questo è dovuto al fatto che le acquisizioni avvengono in tempi molto vicini. La difficoltà maggiore per la co-registrazione è data dalla differente modalità di acquisizione.

Se nella figura 5.28 si analizzano attentamente le immagini T2, al centro e T2 co-registrata, a destra, si nota (per esempio si vede che il mignolo, che prima aveva posizioni differenti nell'immagine *reference* e nell'immagine *template*, ha, nell'immagine co-registrata la stessa posizione che ha nell'immagine *reference*) che la co-registrazione ha compensato le differenze che ci sono tra le immagini T1 (a sinistra) e T2. Nella figura 5.29 vediamo ancora il volume T2 con il campo di deformazione calcolato dalla co-registrazione.

Come si vede dai risultati mostrati la co-registrazione dà ottimi risultati con immagini acquisite in tempi molto distanti (baseline e followup) e che quindi mostrano differenze di intensità, dovute magari alla diversa macchina per l'acquisizione, di dimensioni, dovute al fattore di crescita molto sviluppato nei pazienti presi in considerazione (bambini), e di posizione, dovute sempre al fatto che è praticamente impossibile posizionare il paziente sempre allo stesso modo per le diverse acquisizioni. Lo stesso è possibile dire per la co-registrazione di immagini multi-modali.

In definitiva possiamo dire che il metodo implementato per la co-registrazione delle immagini T1 e T2 dei polsi, e generalizzabile a qualsiasi altro tipo di immagini, con dimensioni e modalità di acquisizione differenti, ha soddisfatto al pieno le nostre esigenze.



Figura 5.27: Rendering dei volumi di baseline e followup (sopra) e dei volumi di followup, co-registrato su quello di baseline (sotto a sinistra) e di baseline, co-registrato su quello di followup (sotto a destra).



Figura 5.28: Volumi T1 e T2 con contrasto, dello stesso polso. La distanza tra la prima e la seconda acquisizione è di circa dieci minuti.

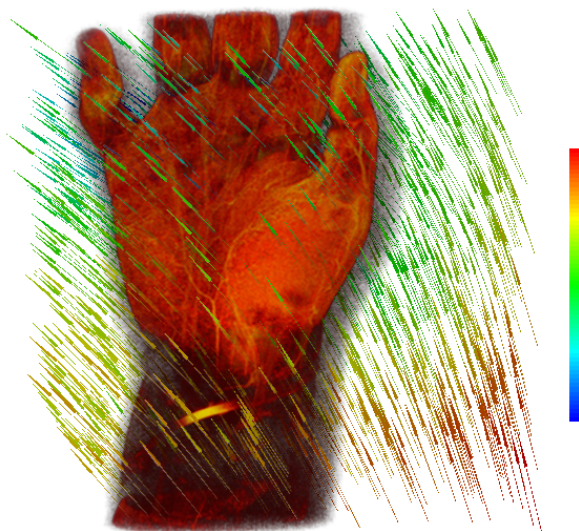


Figura 5.29: Volumi T2 più campo di deformazione calcolato dalla co-registrazione.

5.5 Validazione Sperimentale dell'Algoritmo di Correzione Adattiva dell'Intensità

Nel capitolo 3, abbiamo discusso su come, l'interesse ad utilizzare la co-registrazione di Thirion anche con immagini multi-modali ci ha portato a proporre un metodo che, date due immagini da co-registrare acquisite con modalità differenti, permetta di trovare una trasformazione dell'intensità, che faccia passare da una modalità all'altra. Dopo questo processo le immagini "condivideranno" la stessa modalità e sarà quindi possibile applicare una co-registrazione mono-modale, basata sui demoni o ogni altro tipo di co-registrazione che però non sarà più vincolata all'utilizzo della *mutual information* come metrica.

Il metodo che proponiamo è stato implementato e nel seguito mostriamo sia i risultati della correzione di intensità, sia i risultati ottenuti applicando la combinazione co-registrazione di Thirion-correzione delle intensità, a delle immagini con modalità differenti. In questo caso abbiamo sfruttato le immagini del fantoccio sintetico noto come BrainWeb (abbiamo utilizzato la fetta assiale novanta dei volumi T1, T2 e PD), e immagini di risonanza magnetica reali acquisite con e senza uso di mezzo di contrasto.

Le prime immagini che analizziamo sono quelle relative ai test sulla sola correzione delle intensità.

In figura 5.30 vediamo le immagini T1 e T2 (BrainWeb) e il loro istogramma congiunto. Come si nota dall'istogramma congiunto per un valore di intensità dell'immagine T2 (asse x) possono corrispondere diversi valori di intensità in T1 (asse y). Per valori bassi (fino a circa 25) e per valori alti (dal valore 160 in poi) abbiamo una corrispondenza uno a uno. Per valori intermedi invece possiamo avere una corrispondenza uno a due o addirittura uno a tre. La parte più a sinistra dell'istogramma, è data da quei punti che sono scuri (valore prossimo allo zero) in T2 a cui corrispondono valori scuri di T1. Questi punti sono essenzialmente dati dal contorno (aria) delle immagini perché per entrambe il contorno è scuro. La parte più a destra dell'istogramma invece, è data da quei punti che sono chiari in T2, e a cui corrispondono punti scuri in T1. Questi punti sono per esempio quelli della zona ventricolare e del liquido cerebro spinale, chiari in T2 e scuri in T1. La parte restante dell'istogramma rappresenta punti dello scalpo, della materia bianca e della materia grigia in cui non c'è una corrispondenza uno a uno tra intensità in T2 e in T1, quindi per un valore di T2 possiamo trovarne differenti in T1 a seconda della loro posizione.

Discorso simile è possibile fare se analizziamo la figura 5.31 in cui abbiamo le immagini T1 e PD e il loro istogramma congiunto. Anche in questo caso abbiamo una dipendenza mono-funzionale per valori di intensità di PD da zero a 150 circa, e una dipendenza uno a tre per i rimanenti punti.

Nelle figure 5.32, 5.33 e 5.34, al variare di k (larghezza di banda) e p (grado del polinomio utilizzato per l'approssimazione), vediamo invece le immagini T2, T2' (T2 *corretta*), l'immagine delle mode dell'istogramma congiunto e l'immagine che contiene sia l'istogramma congiunto con i punti etichettati con un colore diverso a seconda della moda a cui appartengono, sia le mode, in rosso, sia l'approssimazione polinomiale, in blu, che abbiamo trovato per le singo-

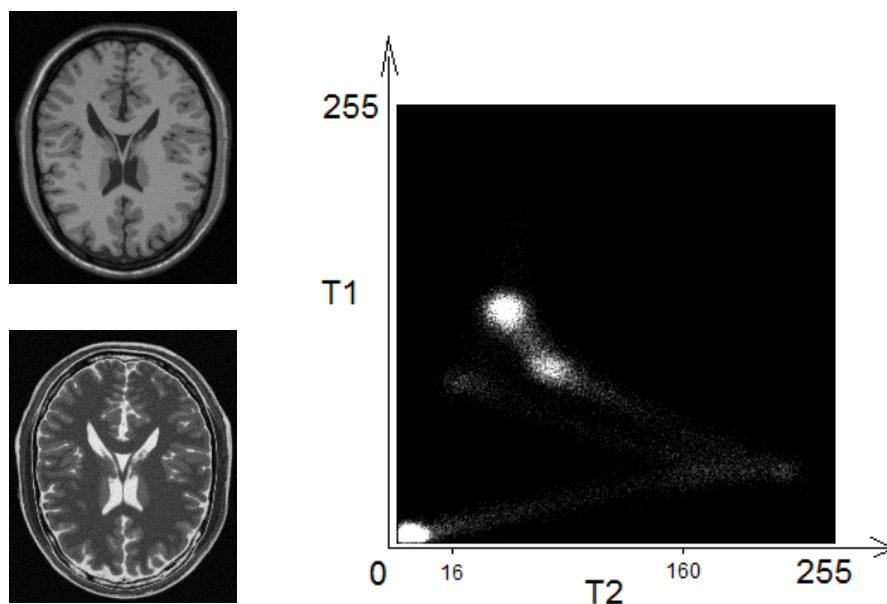


Figura 5.30: Immagini T1 e T2 (BrainWeb) a sinistra e il loro istogramma congiunto.

le regioni individuate dalle diverse mode. Lo stesso per le immagini 5.35 e 5.36, dove però abbiamo al posto delle immagini T2 e T2' troviamo le immagini PD e PD'.

Nelle figura 5.37 vediamo l'istogramma congiunto di due fette di un'immagine di risonanza magnetica volumetriche acquisite dallo stesso paziente con e senza mezzo di contrasto. Quello che notiamo è che l'istogramma è troppo irregolare per poterne successivamente calcolare le mode. Questo è dovuto al fatto che le immagini non sono "abbastanza" allineate tra loro ed è per questo motivo che la procedura per la correzione di intensità richiede che le immagini siano, in una prima fase, co-registrate almeno grossolanamente (per esempio con una co-registrazione rigida). Nella figura 5.38 mostriamo l'istogramma congiunto dei due polsi dopo una co-registrazione rigida. Come si vede, l'istogramma ha in questo caso una certa regolarità e quindi si presta alla successiva correzione dell'intensità. Infatti, nella figura 5.39 mostriamo il risultato della correzione di intensità applicato all'immagine T1 (sotto a sinistra). Sopra mostriamo l'immagine T1, mentre a destra possiamo vedere l'istogramma congiunto con i punti etichettati con un colore diverso a seconda della moda a cui appartengono (toni di verde), sia le mode, in rosso, sia l'approssimazione polinomiale, in blu, che abbiamo trovato per le singole regioni individuate dalle diverse mode.

I test analizzati fin qui mostrano la bontà del metodo utilizzato per la correzione di intensità. A differenza dell'approccio proposto in [Guimond et al., 2001] abbiamo visto la capacità del nostro algoritmo di approssimare l'andamento dell'istogramma congiunto indipendentemente dalla dipendenza che c'è tra le immagini. Con il metodo di Guimond, perché è limitato al più ad una dipendenza bi-funzionale, non avremmo potuto approssimare, per esempio, l'istogramma della figura 5.30 in cui è presente una dipendenza uno a tre. Lo stesso vale per l'istogramma in figura 5.31. Nelle figure 5.40, 5.41 e 5.42, mostriamo l'approssimazione mono-funzionale di

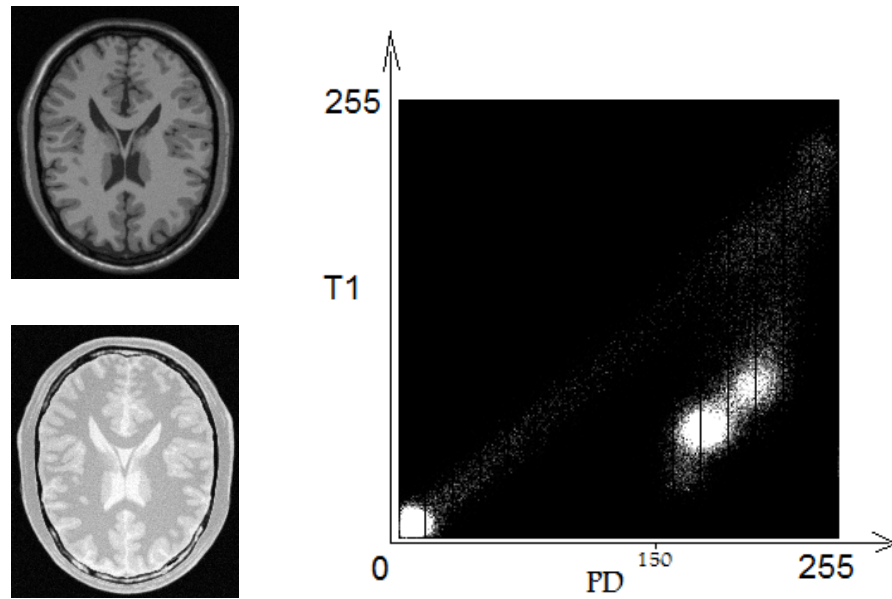


Figura 5.31: Immagini T1 e PD (BrainWeb) a sinistra e il loro istogramma congiunto.

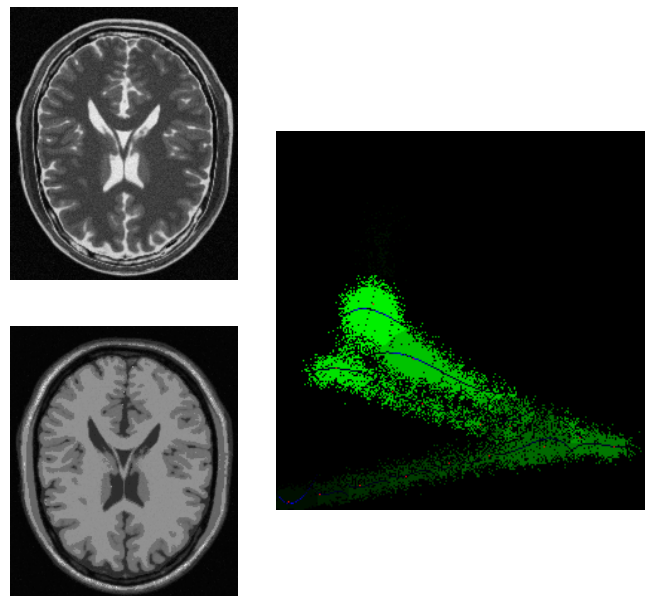


Figura 5.32: Immagini T2, T2' (T2 *corretta*) a sinistra. A destra, immagine contenente sia l'istogramma congiunto con i punti etichettati con un colore diverso a seconda della moda a cui appartengono (differenti toni di verde), sia le mode (in rosso), sia l'approssimazione polinomiale (in blu) trovata per le singole regioni individuate dalle diverse mode. In questo caso sono stati utilizzati per la larghezza di banda e per il grado del polinomio approssimante $k = 10$ e $p = 3$. Sono state trovate sedici mode e quindi sedici regioni differenti.

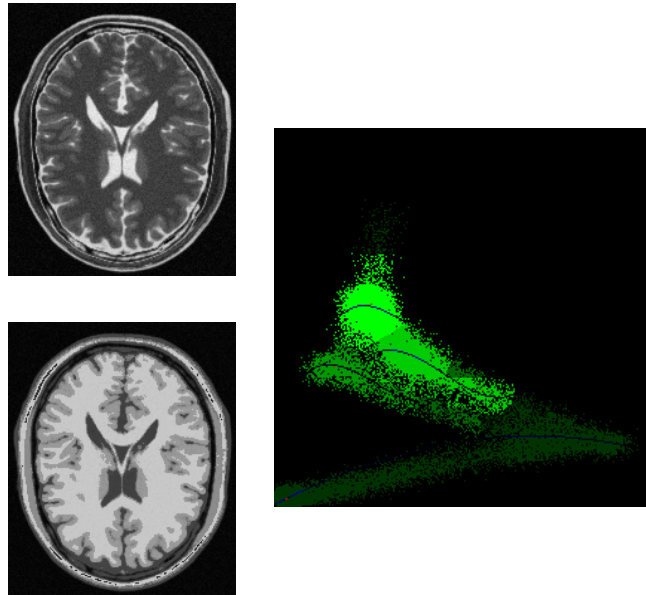


Figura 5.33: Immagini T2, T2' (T2 *corretta*) a sinistra. A destra, immagine contenente sia l'istogramma congiunto con i punti etichettati con un colore diverso a seconda della moda a cui appartengono (differenti toni di verde), sia le mode (in rosso), sia l'approssimazione polinomiale (in blu) trovata per le singole regioni individuate dalle diverse mode. In questo caso sono stati utilizzati per la larghezza di banda e per il grado del polinomio approssimante $k = 20$ e $p = 3$. Sono state trovate cinque mode e quindi cinque regioni differenti.

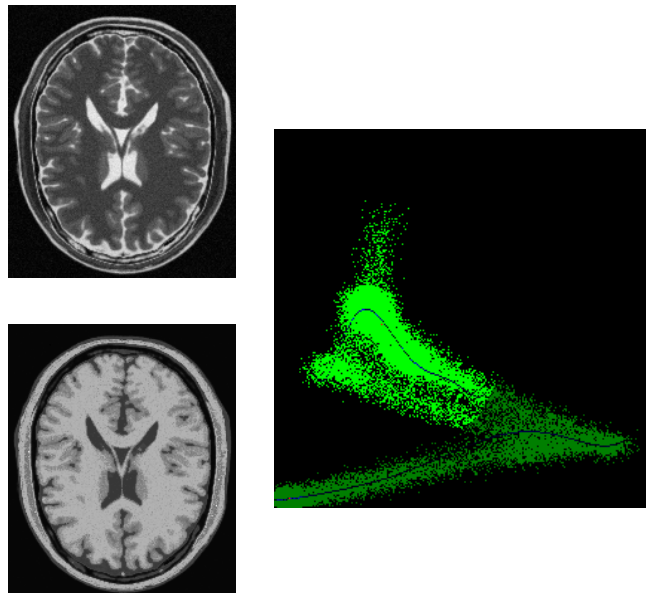


Figura 5.34: Immagini T2, T2' (T2 *corretta*) a sinistra. A destra, immagine contenente sia l'istogramma congiunto con i punti etichettati con un colore diverso a seconda della moda a cui appartengono (differenti toni di verde), sia le mode (in rosso), sia l'approssimazione polinomiale (in blu) trovata per le singole regioni individuate dalle diverse mode. In questo caso sono stati utilizzati per la larghezza di banda e per il grado del polinomio approssimante $k = 60$ e $p = 6$. Sono state trovate due mode e quindi due regioni differenti.

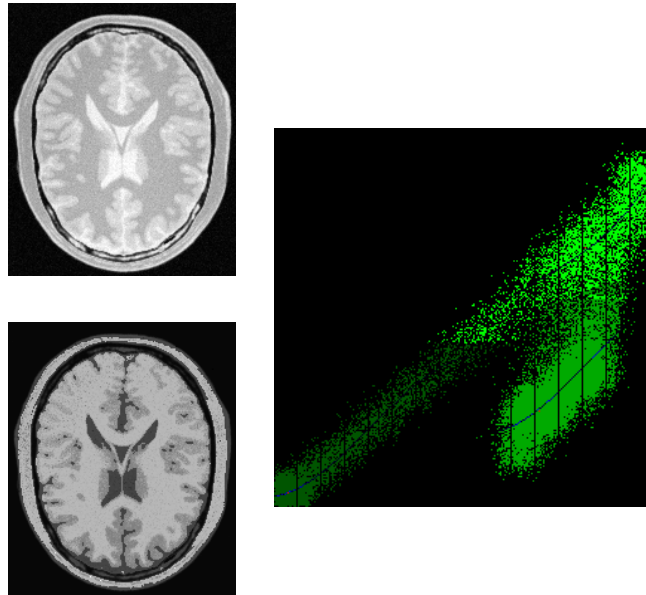


Figura 5.35: Immagini PD e PD' (PD *corretta*) a sinistra. A destra, immagine contenente sia l'istogramma congiunto con i punti etichettati con un colore diverso a seconda della moda a cui appartengono (differenti toni di verde), sia le mode (in rosso), sia l'approssimazione polinomiale (in blu) trovata per le singole regioni individuate dalle diverse mode. In questo caso sono stati utilizzati per la larghezza di banda e per il grado del polinomio approssimante $k = 30$ e $p = 3$. Sono state trovate tre mode e quindi tre regioni differenti.

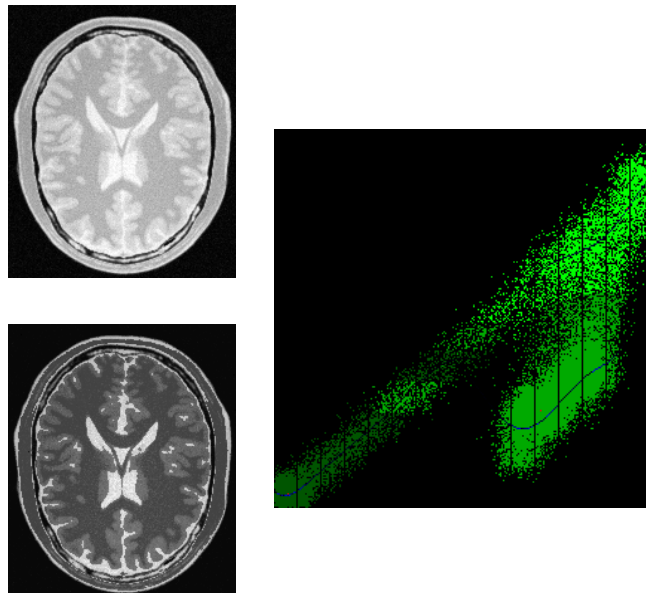


Figura 5.36: Immagini PD e PD' (PD *corretta*) a sinistra. A destra, immagine contenente sia l'istogramma congiunto con i punti etichettati con un colore diverso a seconda della moda a cui appartengono (differenti toni di verde), sia le mode (in rosso), sia l'approssimazione polinomiale (in blu) trovata per le singole regioni individuate dalle diverse mode. In questo caso sono stati utilizzati per la larghezza di banda e per il grado del polinomio approssimante $k = 40$ e $p = 6$. Sono state trovate tre mode e quindi tre regioni differenti.

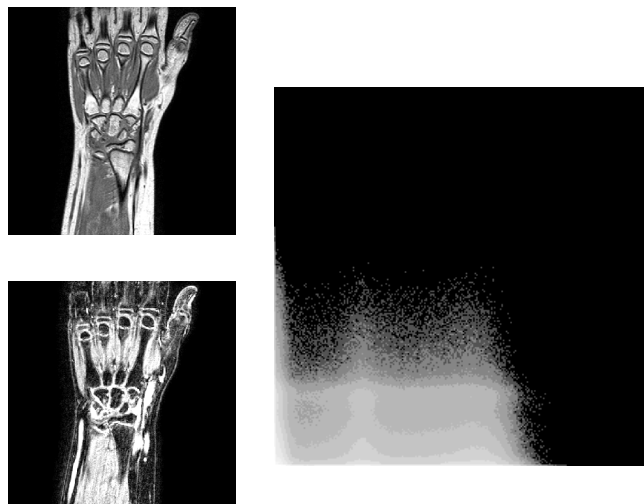


Figura 5.37: A sinistra, immagine T1, sopra, e T2 con mezzo di contrasto, sotto, di un polso. A destra, istogramma congiunto (i valori di intensità sono in scala logaritmica e normalizzati tra zero e uno).

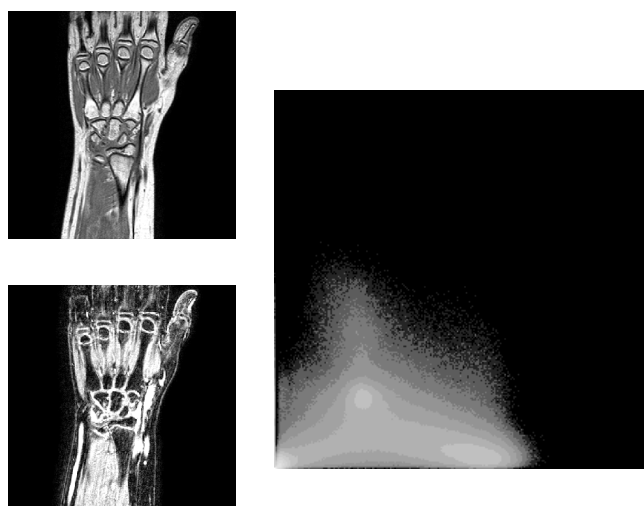


Figura 5.38: A sinistra, immagine T1 sopra e T2 con mezzo di contrasto, sotto di un polso. L'immagine T1 è stata co-registrata sulla T2. A destra, mostriamo l'istogramma congiunto (i valori di intensità sono in scala logaritmica e normalizzati tra zero e uno).

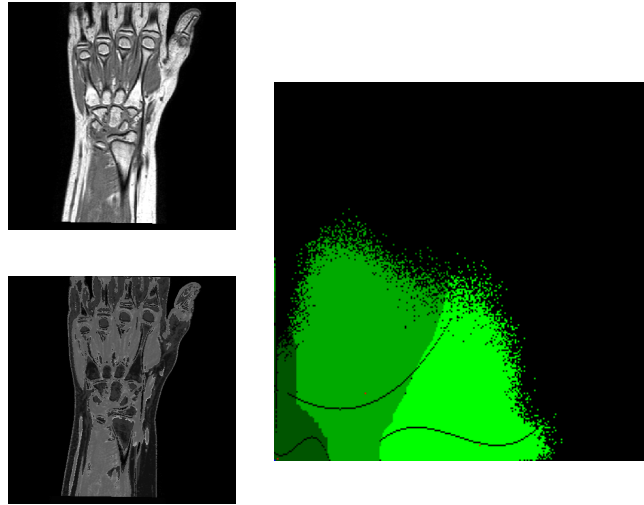


Figura 5.39: Immagini T2 e T2' (T2 *corretta*) a sinistra. A destra, immagine contenente sia l'istogramma congiunto con i punti etichettati con un colore diverso a seconda della moda a cui appartengono (differenti toni di verde), sia le mode (in rosso), sia l'approssimazione polinomiale (in blu) trovata per le singole regioni individuate dalle diverse mode. In questo caso sono stati utilizzati per la larghezza di banda e per il grado del polinomio approssimante $k = 30$ e $p = 3$. Sono state trovate tre mode e quindi tre regioni differenti.

Guimond nel caso di correzione di intensità per la T1 e T2 e nelle figure 5.43, 5.44 e 5.45, per la T1, PD di BrainWeb. L'approssimazione è stata fatta con diversi gradi di polinomio.

Come si può vedere i risultati della correzione di intensità non sono comparabili con quelli ottenuti con la nostra metodologia.

Mostriamo ora alcuni esempi di co-registrazione accoppiata con la correzione di intensità. Vedremo dei test eseguiti sulle immagini T1 e T2 di BrainWeb dopo aver deformato T2 (chiameremo T2_def l'immagine deformata). Come detto nel capitolo (correzione intensità), abbiamo proceduto nel seguente modo: date le immagini T1 e T2_def abbiamo applicato i due passi, (1) correzione di intensità di T2_def, (2) co-registrazione di Thirion tra la T2_def corretta e la T1. Questi passi sono stati iterati diverse volte.

Abbiamo applicato una co-registrazione di Thirion alle immagini T2 e T2_def e il risultato è stato confrontato con la co-registrazione ottenuta con il nostro procedimento.

Nelle immagini 5.46, 5.47 (e nelle figure 5.50, 5.50) mostriamo diverse iterazioni del metodo. Per diversi step mostriamo l'immagine corretta, l'immagine co-registrata, e l'istogramma congiunto. Nella figura 5.48 (e nella figura 5.51) vediamo i risultati confrontando le differenze tra l'immagine T2 e: quella di input deformata, quella ottenuta con la co-registrazione di Thirion tra T2 e T2_def e quella ottenuta con le nostre iterazioni.

Test simili sono stati fatti variando il grado del polinomio e la larghezza del *kernel* e hanno dato risultati confrontabili.

Dal momento che le immagini delle differenze sono piccole, forse non è immediato apprezzare il risultato del nostro metodo. Quello che è più evidente è però, la poca differenza tra i nostri risultati e quelli ottenuti con l'applicazione del metodo di Thirion alle immagini mono-modali T2 e T2_def. Inoltre, l'andamento degli istogrammi si assottiglia sempre di più con

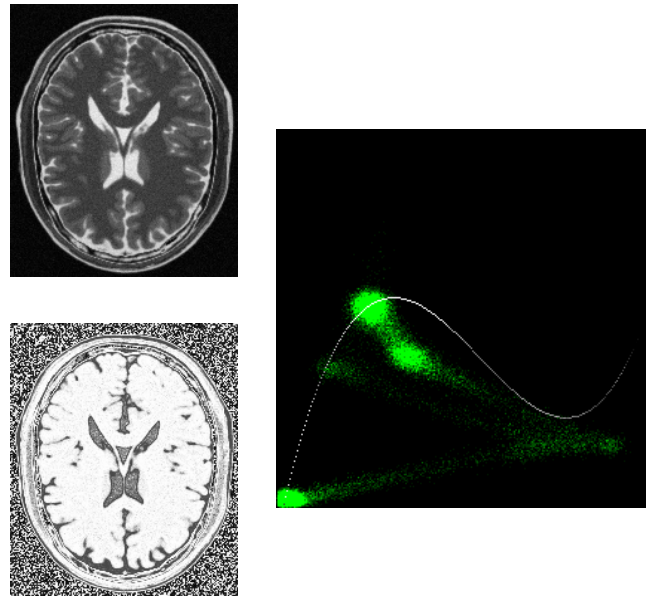


Figura 5.40: Approssimazione mono-funzionale di Guimond. Immagini T2, T2' (T2 *corretta*) a sinistra. A destra, immagine contenente sia l'istogramma congiunto (differenti toni di verde), sia l'approssimazione polinomiale (in bianco) con grado del polinomio approssimante $p = 3$.

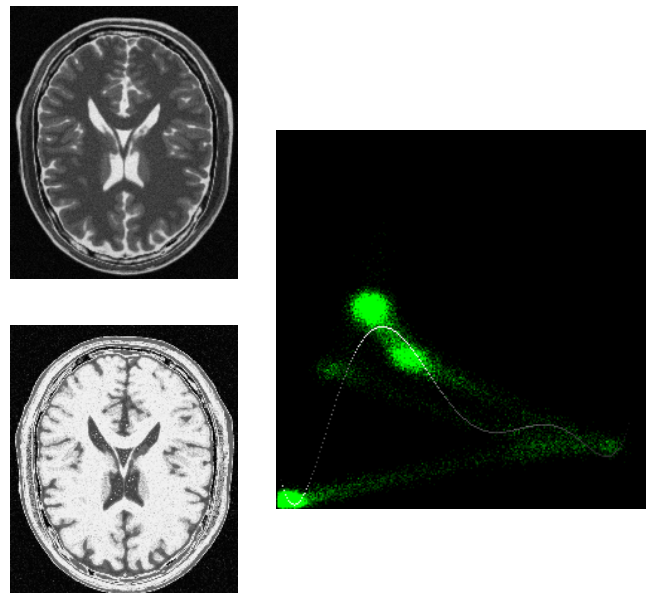


Figura 5.41: Approssimazione mono-funzionale di Guimond. Immagini T2, T2' (T2 *corretta*) a sinistra. A destra, immagine contenente sia l'istogramma congiunto (differenti toni di verde), sia l'approssimazione polinomiale (in bianco) con grado del polinomio approssimante $p = 6$.

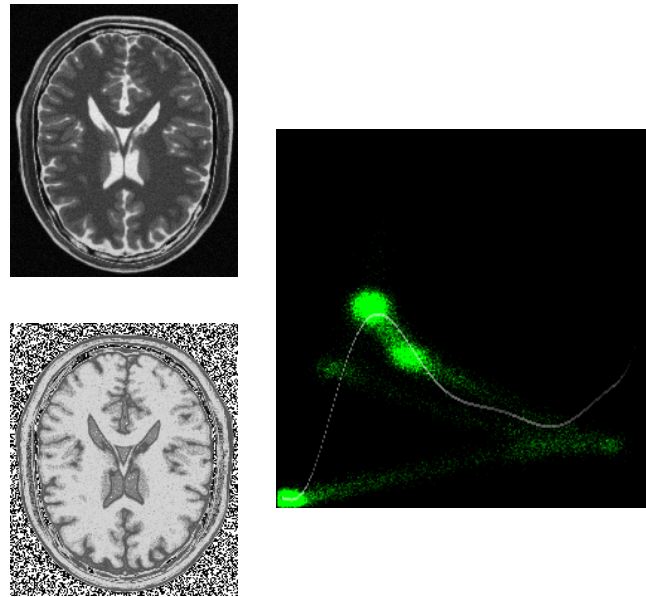


Figura 5.42: Approssimazione mono-funzionale di Guimond. Immagini T2, T2' (T2 *corretta*) a sinistra. A destra, immagine contenente sia l'istogramma congiunto (differenti toni di verde), sia l'approssimazione polinomiale (in bianco) con grado del polinomio approssimante $p = 9$.

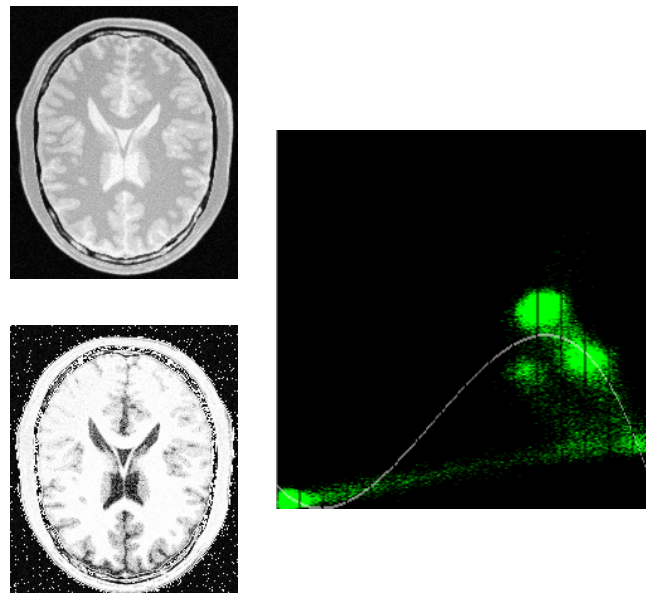


Figura 5.43: Approssimazione mono-funzionale di Guimond. Immagini T2, T2' (T2 *corretta*) a sinistra. A destra, immagine contenente sia l'istogramma congiunto (differenti toni di verde), sia l'approssimazione polinomiale (in bianco) con grado del polinomio approssimante $p = 3$.

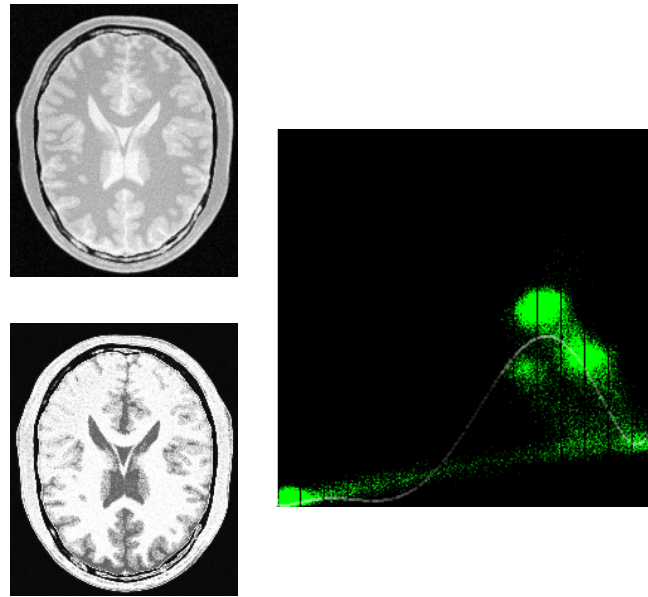


Figura 5.44: Approssimazione mono-funzionale di Guimond. Immagini T2, T2' (T2 *corretta*) a sinistra. A destra, immagine contenente sia l'istogramma congiunto (differenti toni di verde), sia l'approssimazione polinomiale (in bianco) con grado del polinomio approssimante $p = 6$.

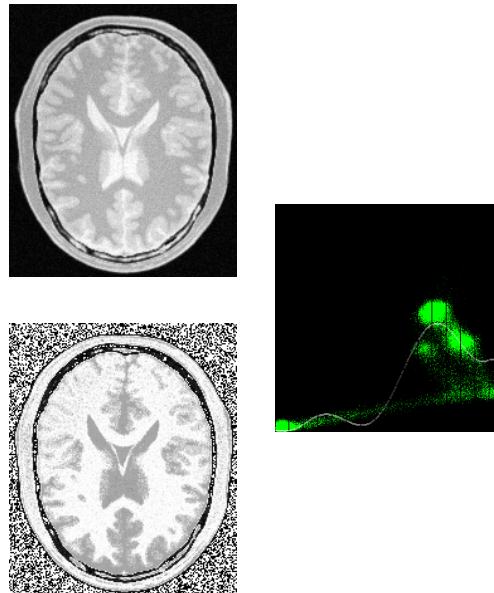


Figura 5.45: Approssimazione mono-funzionale di Guimond. Immagini T2, T2' (T2 *corretta*) a sinistra. A destra, immagine contenente sia l'istogramma congiunto (differenti toni di verde), sia l'approssimazione polinomiale (in bianco) con grado del polinomio approssimante $p = 9$.

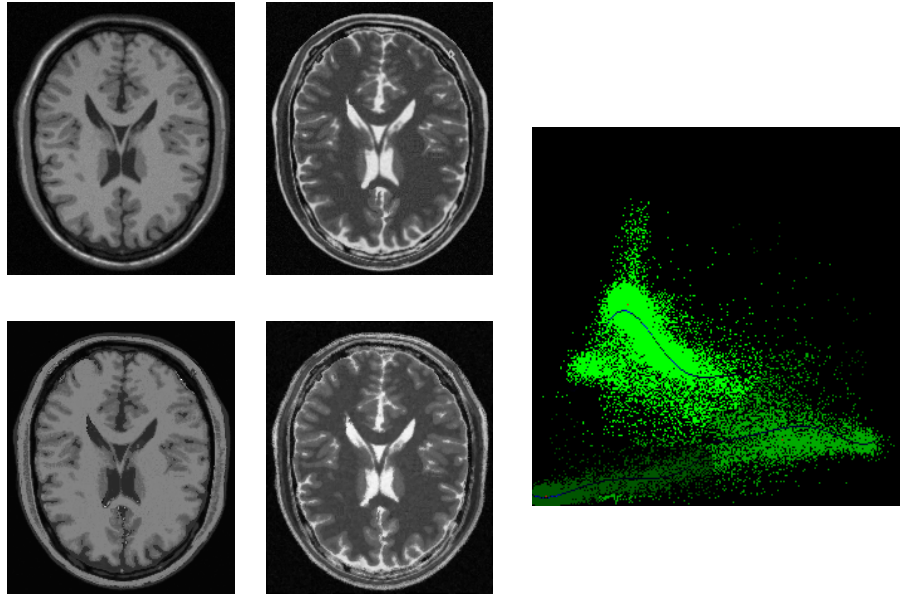


Figura 5.46: Passo zero della co-registrazione con la correzione di intensità. Test con due immagini multi-modali. Da sinistra, sopra, abbiamo le immagini di input T1 e, al centro, la T2_def (BrainWeb), dove T2_def è la T2 a cui è stato applicato un campo di deformazione, sotto a sinistra, abbiamo la T2_def0, ovvero la T2_def dopo la correzione di intensità rispetto alla T1, al centro il risultato della co-registrazione di T2_def con $k = 30$ e $p = 6$. A destra abbiamo l'istogramma congiunto (toni di verde associati alle diverse mode), più le mode (in rosso) e l'approssimazione polinomiale (in blu) nei diversi sottoinsiemi di punti appartenenti alle diverse mode.

le diverse iterazioni, indice questo che le immagini ad ogni passo dell'algoritmo sono sempre meglio allineate. Nota negativa è che l'immagine co-registrata mostra una notevole perdita di risoluzione dovuta alle reiterate applicazione del campo di deformazione calcolato ad ogni passo della co-registrazione.

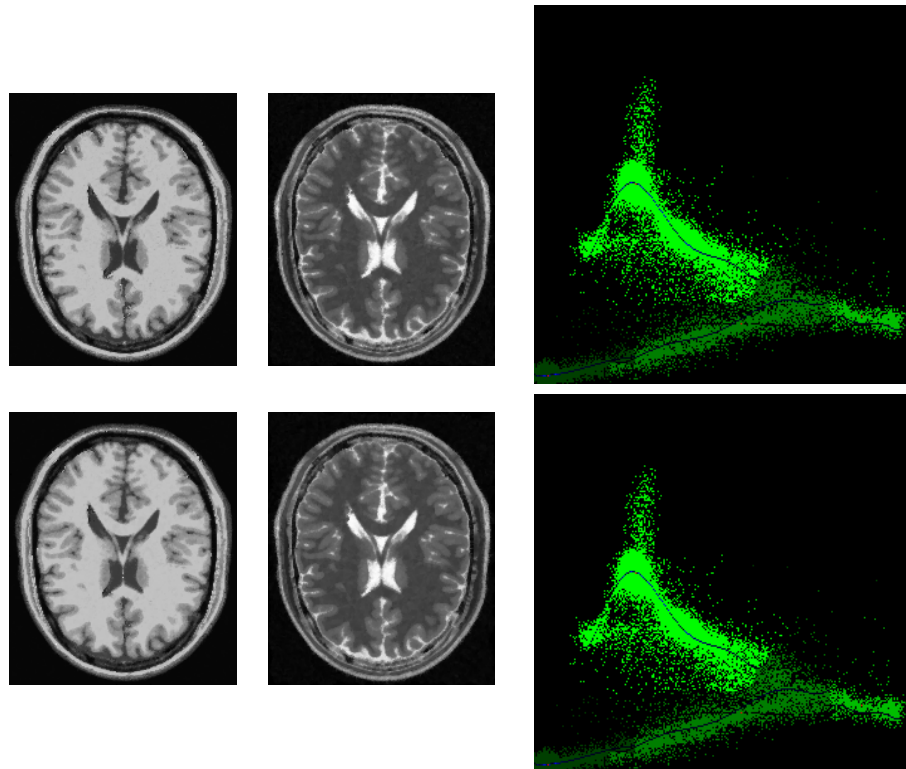


Figura 5.47: Passi uno e due della co-registrazione con la correzione di intensità. A sinistra, sopra e sotto, abbiamo le immagini T2_def1 e T2_def2 dopo la correzione di intensità, al centro il risultato della co-registrazione con $k = 30$ e $p = 6$. A destra abbiamo gli istogrammi congiunti (toni di verde associati alle diverse mode), più le mode (in rosso) e l'approssimazione polinomiale (in blu) nei diversi sottoinsiemi di punti appartenenti alle diverse mode.

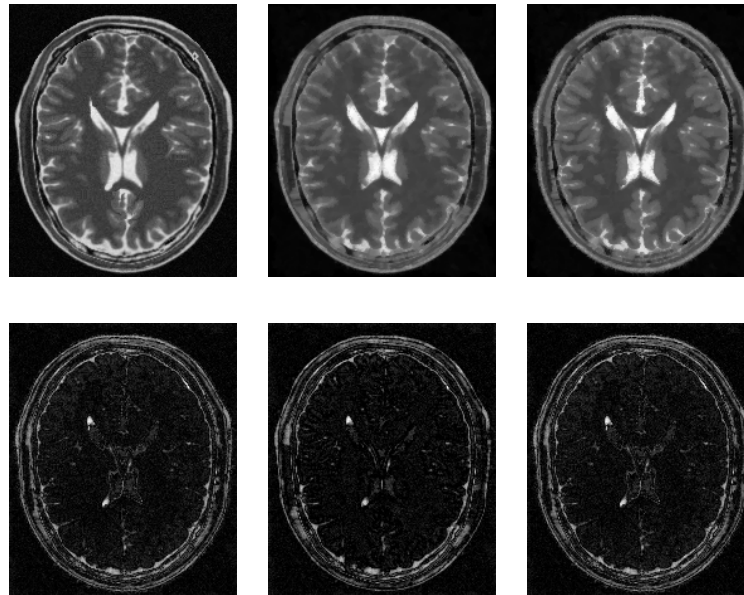


Figura 5.48: Confronto tra la co-registrazione di Thirion tra immagine T2 e T2_def e applicazione della nostra procedura. A sinistra abbiamo sopra, l'immagine T2_def iniziale, sotto la differenza tra T2 e T2_def. Al centro, sopra, abbiamo il risultato della co-registrazione di Thrion tra T2 e T2_def, sotto la differenza di quest'ultimo risultato e la T2. A destra, sopra abbiamo il risultato finale delle iterazioni co-registrazione di Thirion-correzione intensità, tra T1 e T2_def. Sotto la differenza tra il risultato del nostro metodo con la T2.

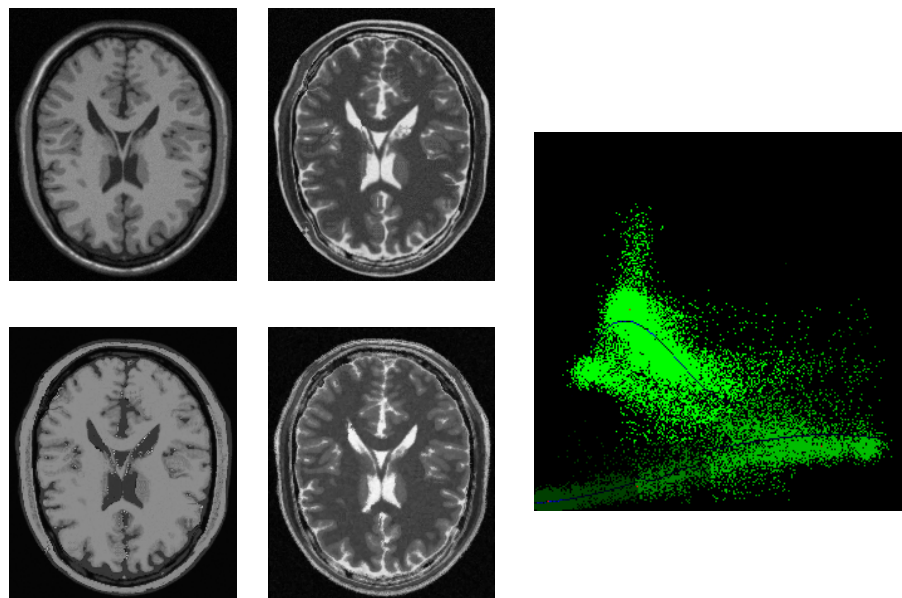


Figura 5.49: Passo zero della co-registrazione con la correzione di intensità. Test con due immagini multi-modali. Da sinistra, sopra, abbiamo le immagini di input T1 e, al centro, la T2_def (BrainWeb), dove T2_def è la T2 a cui è stato applicato un campo di deformazione, sotto a sinistra, abbiamo la T2_def0, ovvero la T2_def dopo la correzione di intensità rispetto alla T1, al centro il risultato della co-registrazione di T2_def con $k = 30$ e $p = 63$. A destra abbiamo l'istogramma congiunto (toni di verde associati alle diverse mode), più le mode (in rosso) e l'approssimazione polinomiale (in blu) nei diversi sottoinsiemi di punti appartenenti alle diverse mode.

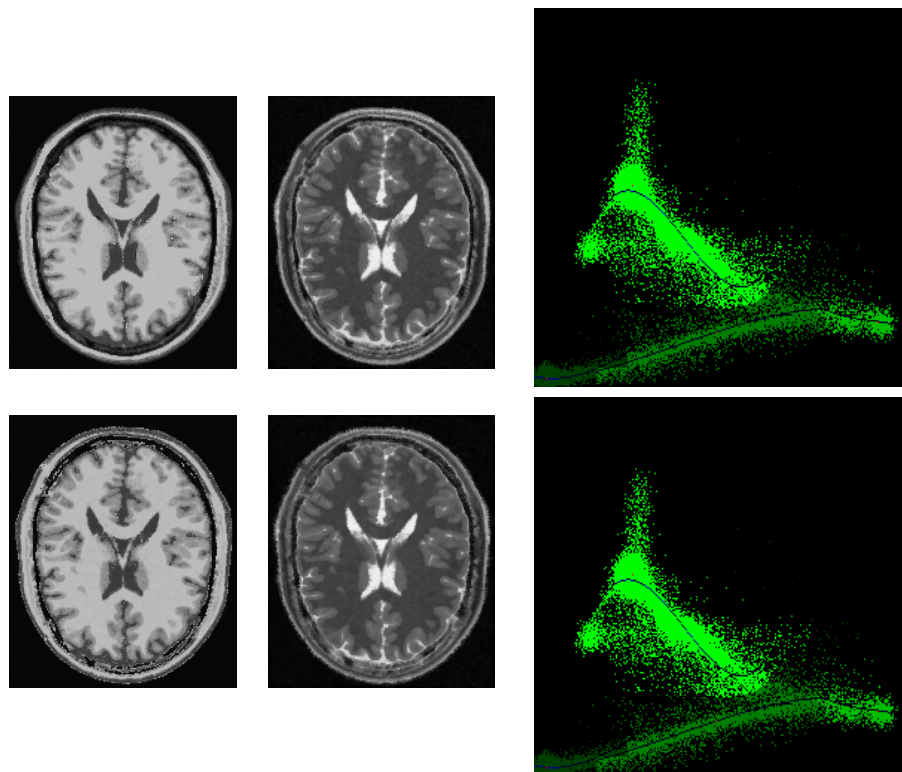


Figura 5.50: Passi uno e due della co-registrazione con la correzione di intensità. A sinistra, sopra e sotto, abbiamo le immagini T2_def1 e T2_def2 dopo la correzione di intensità, al centro il risultato della co-registrazione con $k = 30$ e $p = 3$. A destra abbiamo gli istogrammi congiunti (toni di verde associati alle diverse mode), più le mode (in rosso) e l'approssimazione polinomiale (in blu) nei diversi sottoinsiemi di punti appartenenti alle diverse mode.

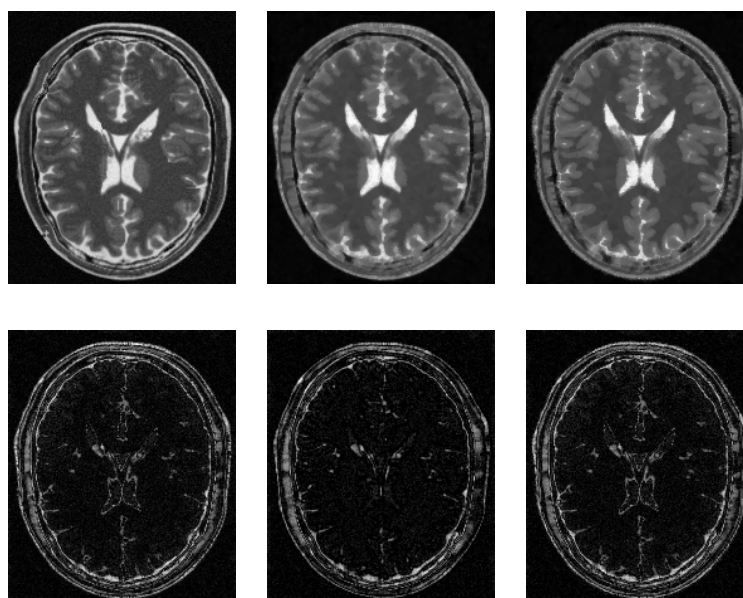


Figura 5.51: Confronto tra la co-registrazione di Thirion tra immagine T2 e T2_def e applicazione della nostra procedura. A sinistra,sopra , abbiamo l'immagine T2_def iniziale, sotto la differenza tra T2 e T2_def. Al centro, sopra, abbiamo il risultato della co-registrazione di Thrion tra T2 e T2_def, sotto la differenza di quest'ultimo risultato e la T2. A destra, sopra abbiamo il risultato finale delle iterazioni co-registrazione di Thirion-correzione intensità, tra T1 e T2_def. Sotto la differenza tra il risulato del nostro metodo con la T2.

CAPITOLO 6

CONCLUSIONI

Gli obiettivi principali perseguiti durante il triennio del mio Dottorato di Ricerca sono stati i seguenti:

1. Analisi e comprensione dello stato dell'arte nell'analisi delle immagini biomedicali ed, in particolare, del ruolo svolto dalla co-registrazione all'interno di essa.
2. Studio, progettazione ed implementazione di un sistema che permettesse di superare alcuni dei limiti dei metodi attuali per la co-registrazione di immagini multimodali. In particolare ci si è soffermati sulla possibilità di usare metodi di co-registrazione basati sul cosiddetto *Algoritmo di Thirion* su coppie di immagini i cui profili di intensità non sono simili.
3. Individuazione di soluzioni algoritmiche efficienti per alcuni problemi di immagini diagnostici e di analisi clinica di particolare rilievo.
4. Progettazione ed implementazione di una libreria software per la co-registrazione di immagini, da integrare nelle usuali pipeline algoritmiche sviluppate presso l'IBB e il DISI per l'analisi di immagini biomedicali.

Lo studio dello stato dell'arte relativo alla co-registrazione (Capitolo 2)) mi ha dato le conoscenze adeguate, da un lato, per affrontare dei problemi clinici applicativi all'interno delle collaborazioni in cui ci siamo inseriti. Dall'altro lato, invece, mi ha dato la possibilità di individuare dei problemi nei metodi di co-registrazione attualmente utilizzati. Le diverse soluzioni sia ai problemi applicativi sia a quelli teorici sono state accompagnate dalla progettazione ed implementazione di una libreria software per la co-registrazione.

Le problematiche cliniche in cui sono stato coinvolto mi hanno dato la possibilità di applicare le diverse metodologie più comuni della co-registrazione. Le diverse problematiche infatti, di difficoltà crescente (Capitolo 4), sono state affrontate caso per caso con una metodologia *ad*

hoc basata sia sull'esperienza acquisita dallo studio dello stato dell'arte della co-registrazione in senso lato, sia dallo studio dello stato dell'arte relativo al problema affrontato.

Variegato è lo spettro di soluzioni individuate per i diversi problemi: si è passati da trasformazione "semplici" come la traslazione, nel caso del mosaicing, passando per la roto-traslazione, nel caso del riallineamento dei volumi MR, per quella affine e non-rigida, entrambe finalizzate alla individuazione dell'Ippocampo. Infine, ho implementato e lavorato sulla co-registrazione sia multi-risoluzione sia multi-modale con modelli deformabili basati su B-spline cubiche nel caso dell'artrite giovanile ideopatica.

I risultati mostrati nel capitolo 5, mostrano come le soluzioni adottate sono risultate adeguate almeno nel contesto in cui sono inserite. Ovviamente tutte le soluzioni proposte sono migliorabili magari a condizione di aumentare il costo computazionale dell'intero processo.

Per esempio nel caso del riallineamento di volumi cerebrali, in cui l'obiettivo era quello di correggere gli artefatti dovuti ai movimenti dei pazienti durante l'acquisizione inter-packet di MRI (vedi Paragrafo 4.2), abbiamo visto che la qualità del risultato finale ha dipeso essenzialmente dal tipo di interpolazione utilizzata. Un miglioramento su questo fronte quindi, con, per esempio, l'utilizzo di funzioni di interpolazioni più raffinate o che tengano in considerazione anche la struttura anatomica che si va a ricostruire, apporterebbe sicuro dei miglioramenti. C'è anche da tener presente però che la scelta dell'interpolazione è stata dettata da motivazioni sui tempi di esecuzione del processo e non solo dalla qualità del risultato.

Nel caso del mosaicing, in cui il problema era l'allineamento di una serie di immagini di risonanza magnetica 2D di uno stesso paziente, acquisite con un campo di vista standard e solo parzialmente sovrapponibili, al fine di ottenere una singola immagine *total body*, abbiamo visto che i migliori risultati sono stati ottenuti per le immagini di parti anatomiche non coinvolte in movimenti involontari del paziente (attività cardiaca o respiratoria). Infatti, nel caso dell'allineamento della spina dorsale, hanno influito negativamente sulla co-registrazione le parti anatomiche coinvolte nella respirazione e che, cosa importante, non richiedevano di essere allineate. In pratica si potrebbe pensare, per migliorare la co-registrazione finale, di trovare un metodo per eliminare dalle immagini da comporre quelle parti che non contengono informazioni utili e che addirittura condizionano negativamente la ricerca dei parametri per l'allineamento. Per esempio, nel caso specifico dell'allineamento di colonne vertebrali, si potrebbero segmentare dalle immagini da comporre, delle regioni di interesse (ROI) contenenti solo la spina dorsale. Nella co-registrazione di queste immagini influirebbero sulla metrica solo le parti che effettivamente si vuole allineare.

Nel paragrafo 4.3 abbiamo brevemente analizzato la pipeline per la segmentazione dell'ippocampo destro e sinistro, all'interno di un volume cerebrale acquisito con immagini di risonanza magnetica, che prende in input un volume cerebrale e dà in output gli ippocampi e abbiamo anche sottolineato le diverse fasi in cui entra in gioco la co-registrazione (con trasformazioni affine, roto-traslazione e Thirion). Per la co-registrazione rigida abbiamo visto che la metrica utilizzata è la cross-correlazione. Per la co-registrazione deformabile è stato usato il metodo di Thirion.

Una considerazione che possiamo fare in questo caso è che per rendere l'intera pipeline generalizzabile a immagini multi-modali si dovrà, in un prossimo lavoro, o utilizzare una metrica che non dipende dai valori delle intensità delle immagini (*mutual information*) o utilizzare il metodo che abbiamo proposto per la correzione dell'intensità. In effetti l'utilizzo della mutual information per la co-registrazione andrebbe bene per la prima fase in cui si co-registrano due volumi cerebrali. Nelle altre due fasi invece la mutual information soffrirebbe per le dimensioni troppo esigue dei volumi che si co-registrano (ricordiamo che le box hanno dimensioni $30 \times 70 \times 30 \text{ mm}$). La soluzione potrebbe essere quindi proprio l'utilizzo di Thrion previa correzione delle intensità delle immagini.

Il progetto *Health-e-Child*, come abbiamo visto nel paragrafo 4.4 ha due obiettivi principali: l'identificazione di caratteristiche significative che possono essere estratte da dati medicali e, di conseguenza, la modellizzazione dei danni alle articolazioni per una diagnosi e identificazione precoce dell'artrite ideopatica giovanile.

Il raggiungimento di questi obiettivi, ha implicato la risoluzione dei seguenti problemi di Computer Vision:

- segmentazione della membrana sinoviale in immagini di risonanza magnetica (contrast-enhanced)
- rilevamento di erosioni delle ossa in immagini T1 senza mezzo di contrasto
- co-registrazione di immagini dello stesso paziente acquisite in tempi diversi (baseline e follow up) e con modalità differenti.

Nel Paragrafo 5.4 abbiamo mostrato alcuni esempi di co-registrazione di polsi che mostrano la bontà del procedimento implementato. I risultati sono molto buoni soprattutto nel contesto del progetto *Health-e-Child* e hanno contribuito anche al lavoro [Basso et al., 2009]. Facciamo notare però che mostrare ad un medico due immagini co-registrate come quelle degli esempi 5.27 non ha alcuna utilità clinica. Infatti se supponiamo che la co-registrazione allinea alla perfezione le immagini *reference* e *template* quello che viene fuori dalla co-registrazione è un'immagine identica all'immagine *reference* che non dice nulla di nuovo rispetto a quest'ultima (questo vale soprattutto se si co-registrano immagini della stessa modalità). Quello che però è possibile fare (e che abbiamo già fatto in una versione ancora non definitiva), è mostrare al medico le due immagini *reference* e la *template*, e fornirgli allo stesso tempo un tool che, selezionato un punto nell'immagine *reference*, automaticamente evidenzia il corrispondente punto dell'immagine *template*. Per fare ciò si applica al punto selezionato nell'immagine *reference* la deformazione trovata dalla co-registrazione. Il risultato darà le coordinate del corrispondente punto nell'immagine *template*. In questo modo se per esempio il medico deve valutare la variazione di un'erosione avendo a disposizione due studi di baseline e follow-up dovrà "semplicemente" selezionare l'erosione nell'immagine baseline e avrà la posizione dell'erosione nell'immagine *template* automaticamente. I due studi ovviamente devono essere precedentemente co-registrati per calcolare il campo di deformazione che li allinea.

Nel capitolo 3 abbiamo visto le motivazioni che ci hanno portato ad affrontare il problema di trasformare l'intensità di un'immagine in modo da renderla più simile a quella di un'altra. Abbiamo cioè cercato un metodo, nel contesto della co-registrazione, per avere una corrispondenza tra le intensità dei punti delle immagini che abbiamo chiamato *reference* e *template*. Il sistema, descritto nel capitolo 3, è stato implementato e nel capitolo (RisultatiSperimentali) abbiamo mostrato alcuni risultati interessanti. In alcuni casi il nostro metodo è stato confrontato con quello di Guimond [Guimond et al., 2001] da cui abbiamo preso spunto. Dai risultati si vede che il nostro approccio supera i problemi che limitavano l'approccio di Guimond ad una procedura parametrica. Nel nostro caso, infatti, non dobbiamo fare scelte sulle dipendenze che ci sono tra le immagini, né siamo limitati alla dipendenza mono-funzionale o bi-funzionale. Questo vincolo è troppo penalizzante e difficilmente è soddisfatto in situazioni reali se non in casi particolari. Infatti, già nel test di correzione delle intensità delle *semplici* immagini sintetiche T1 e T2 di BrainWeb, l'approccio parametrico mostra i suoi limiti, dal momento che tra le immagini c'è una dipendenza uno a tre, e quindi i requisiti di Guimond non sono soddisfatti. Per quanto riguarda la correzione di intensità siamo abbastanza soddisfatti, il metodo promette bene anche se deve essere ancora testato a fondo, anche su modalità di immagini che non abbiamo utilizzato e soprattutto su altre immagini reali.

Lo stesso non possiamo dire invece dell'applicazione della procedura accoppiata correzione-coregistrazione. Anche se abbiamo avuto dei risultati non proprio negativi, non possiamo dire di essere soddisfatti. Se da una parte il nostro metodo recupera le deformazioni che abbiamo creato, l'applicazione del campo di deformazione calcolato ad ogni passo provoca una conseguente perdita di risoluzione che compromette il risultato finale. Uno dei prossimi lavori sarà quello di concatenare opportunamente i campi di deformazione per ottenerne uno solo per poi applicarlo, alla fine della procedura, all'immagine che si intende co-registrare. Questo apporterà dei benefici in termini di risoluzione. Altri test che dovremo fare sono relativi all'utilizzo della nostra correzione di intensità accoppiata con qualsiasi modalità di co-registrazione che però utilizzi una metrica diversa dalla mutua informazione. Il poter utilizzare la cross-correlazione o la somma dei quadrati delle intensità per la co-registrazione di immagini multi-modali risulterebbe interessante e sicuramente utile in diversi scenari.

In definitiva, con il presente lavoro di tesi abbiamo contribuito allo stato dell'arte della co-registrazione di immagini mediche essenzialmente in due punti:

1. Da un lato, da un punto di vista più teorico, si è proposto un metodo originale e completamente non parametrico per la correzione automatica delle intensità della coppia di immagini di cui si vuole effettuare la co-registrazione. Tale metodo è stato formalizzato e, quindi, implementato in linguaggio C++ ed integrato con il resto della libreria software per la co-registrazione. La soluzione proposta è stata testata e confrontata con altri lavori simili. Ne abbiamo sottolineato le qualità, i limiti e i possibili miglioramenti in lavori futuri.
2. Dall'altro lato, invece, il lavoro di tesi ha contribuito alla risoluzione di alcuni specifi-

ci problemi di immagini e clinici. Alcune delle soluzioni individuate sono state proposte in ambito internazionale riscontrando particolare interesse. Da un punto di vista applicativo, tutte le soluzioni proposte sono attualmente in uso nei rispettivi contesti.

I risultati ottenuti, pur con i limiti descritti, mostrano quindi la maturità delle conoscenze acquisite nell'ambito della co-registrazione di immagini mediche nelle sue diverse e molteplici sfaccettature e la capacità di adattare i diversi metodi, o di crearne di nuovi in maniera intelligente e innovativa, a situazioni nuove e inesplorate.

BIBLIOGRAFIA

- [Ahmed et al., 2003] Ahmed, H. M., Gabr, R. E., Youssef, A.-B. M., and Kadah, Y. M. (2003). Combined intra- and inter-slice motion artifact suppression in magnetic resonance imaging. In *SPIE Medical Imaging*. [citato a pagina 51]
- [Andronache et al., 2006] Andronache, A., Cattin, P. C., and Székely, G. (2006). Local intensity mapping for hierarchical non-rigid registration of multi-modal images using the cross-correlation coefficient. In *WBIR*, pages 26–33. [citato a pagina 17]
- [Appel and Navab, 2002] Appel, M. and Navab, N. (2002). 3d reconstruction from co-registered orthographic and perspective images: Theoretical framework and applications. *Pattern Recognition, International Conference on*, 4:40021. [citato a pagina 12]
- [Bajcsy and Kovacic, 1989] Bajcsy, R. and Kovacic, S. (1989). Multiresolution elastic matching. *Graphical Models and Image Processing*, 46(1):1–21. [citato alle pagine 20 e 23]
- [Basso et al., 2009] Basso, C., Santoro, M., Verri, A., and Esposito, M. (2009). Segmentation of inflamed synovia in multi-modal mri. In *IEEE ISBI 2009*. [citato alle pagine 63 e 99]
- [Beck, 2007] Beck, K. (2007). *Implementation Patterns*. Addison–Wesley. [citato a pagina 4]
- [Bei Jing et al., 2007] Bei Jing, C., Jun Li, L., and Gang, C. (2007). Study of medical image registration based on second-order mutual information. In *ICBEE 2007, The 1st International Conference on Bioinformatics and Biomedical Engineering*, pages 956–959. [citato a pagina 30]
- [Besl and McKay, 1992] Besl, P. J. and McKay, N. D. (1992). A method for registration of 3-d shapes. *IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell.*, 14(2):239–256. [citato alle pagine 15 e 22]
- [Calvini et al., 2009] Calvini, P., Chincarini, A., Gemme, G., Penco, M., Squarcia, S., Nobili, F., Rodriguez, G., Bellotti, R., Catanzariti, E., Cerello, P., De Mitri, I., and Fantacci, M. (2009). Automatic analysis of medial temporal lobe atrophy from structural mris for the early assessment of alzheimer disease. *Medical physics*, 36:3737–47. [citato alle pagine 17, 57 e 60]

- [Can et al., 2002] Can, A., Stewart, C. V., Roysam, B., and Tanenbaum, H. L. (2002). A feature-based technique for joint linear estimation of high-order image-to-mosaic transformations: Mosaicing the curved human retina. *IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell.*, 24(3):412–419. [citato a pagina 49]
- [Capel and Zisserman, 1998] Capel, D. and Zisserman, A. (1998). Automatic mosaicing with super-resolution zoom. In *CVPR '98: Proceedings of the IEEE Computer Society Conference on Computer Vision and Pattern Recognition*, page 885, Washington, DC, USA. IEEE Computer Society. [citato a pagina 49]
- [Christensen et al., 1996] Christensen, G. E., Rabbitt, R. D., and Miller, M. I. (1996). Deformable templates using large deformation kinematics. *Image Processing, IEEE Transactions on*, 5(10):1435–1447. [citato a pagina 20]
- [Comaniciu and Meer, 2002] Comaniciu, D. and Meer, P. (2002). Mean shift: a robust approach toward feature space analysis. *Pattern Analysis and Machine Intelligence, IEEE Transactions on*, 24(5):603–619. [citato alle pagine 3 e 44]
- [Dawant, 2002] Dawant, B. M. (2002). Non-rigid registration of medical images: purpose and methods, a short survey. In *ISBI*, pages 465–468. [citato a pagina 14]
- [Dedeoglu et al., 2007] Dedeoglu, G., Kanade, T., and Baker, S. (2007). The asymmetry of image registration and its application to face tracking. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 29(1):807–823. [citato a pagina 12]
- [Dowson et al., 2006] Dowson, N., Bowden, R., and Kadir, T. (2006). Image template matching using mutual information and np-windows. In *ICPR 06: Proceedings of the 18th International Conference on Pattern Recognition*, pages 1186–1191. IEEE Computer Society. [citato a pagina 30]
- [Eriksson and Astrom, 2006] Eriksson, A. and Astrom, K. (2006). Bijective image registration using thin-plate splines. In *ICPR06*, pages III: 798–801. [citato a pagina 20]
- [Ferrant et al., 2002] Ferrant, M., Nabavi, A., Macq, B., Black, P. M., Jolesz, F., Kikinis, R., and Warfield, S. (2002). Serial registration of intraoperative mr images of the brain. *Medical Image Analysis*, 6(4):337–359. [citato a pagina 19]
- [Gay Bellile et al., 2006] Gay Bellile, V., Perriollat, M., Bartoli, A., and Sayd, P. (2006). Image registration by combining thin-plate splines with a 3d morphable model. In *ICIP06*, pages 1069–1072. [citato a pagina 20]
- [Gladilin et al., 2006] Gladilin, E., Pekar, V., Rohr, K., and Stiehl, H. (2006). A comparison between bem and fem for elastic registration of medical images. *IVC*, 24(4):375–379. [citato a pagina 20]
- [Goshtasby, 2005] Goshtasby, A. A. (2005). *2-D and 3-D Image Registration: for Medical, Remote Sensing, and Industrial Applications*. Wiley-Interscience. [citato a pagina 7]

- [Grimson et al., 1996] Grimson, W., Ettinger, G., White, S., Lozano-Perez, T., Wells, W., and Kikinis, R. (1996). An automatic registration method for frameless stereotaxy, image guided surgery, and enhanced reality visualization. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 15:129–140. [citato a pagina 15]
- [Guimond et al., 2001] Guimond, A., Roche, A., Ayache, N., and Meunier, J. (2001). Three-dimensional multimodal brain warping using the demons algorithm and adaptive intensity corrections. *Medical Image Analysis*, 20(1):58–69. [citato alle pagine 3, 4, 30, 31, 35, 83 e 100]
- [Habib and Al Ruzouq, 2005] Habib, A. and Al Ruzouq, R. (2005). Semi-automatic registration of multi-source satellite imagery with varying geometric resolutions. *Photogrammetric Engineering and Remote Sensing*, 71(3):325–332. [citato a pagina 12]
- [Hajnal et al., 2001] Hajnal, J., Hill, D., and Hawkes, D. (2001). Medical image registration. *CRC Press Boca Raton*. [citato a pagina 19]
- [Hamadeh et al., 1995] Hamadeh, A., Lavallée, S., Szeliski, R., Cinquin, P., and Péria, O. (1995). Anatomy-based registration for computer-integrated surgery. In *CVRMed*, pages 212–218. [citato alle pagine 21 e 49]
- [Hawkes et al., 2004] Hawkes, D., D., B., Blackall, J., Chan, C., Edwards, P., Rhode, K., Penney, G., McClelland, J., and Hill, D. (2004). Tissue deformation and shape models in image-guided interventions: a discussion paper. *Medical Image Analysis*, 9(2):163–175. [citato a pagina 19]
- [Hedley and Yan, 1992] Hedley, M. and Yan, H. (1992). Suppression of slice selection axis motion artifacts in mri. *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, 11(2):233–237. [citato a pagina 52]
- [Hedley et al., 1991] Hedley, M., Yan, H., and Rosenfeld, D. (1991). Motion artifact correction in mri using generalized projections. *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, 10(1):40–46. [citato a pagina 52]
- [Herring et al., 1998] Herring, J. L., Dawant, B. M., Jr., C. R. M., Muratire, D. M., Galloway, R. L., and Fitzpatrick, J. M. (1998). Surface-based registration of ct images to physical space for image-guided surgery of the spine: a sensitivity study. *IEEE Trans. Med. Imaging*, 17(5):743–752. [citato a pagina 15]
- [Hill et al., 2001] Hill, D., Batchelor, P., Holden, M., and Hawkes, D. (2001). Medical image registration. *Physics in Medicine and Biology*, 46(3):1–45. [citato a pagina 18]
- [Hu et al., 1995] Hu, X., Le, T. H., Parrish, T., and Erhard, P. (1995). Retrospective estimation and correction of physiological fluctuation in functional mri. *Magnetic Resonance in Medicine*, 34(2):201–212. [citato a pagina 52]
- [Ibanez et al., 2005] Ibanez, L., Schroeder, W., Ng, L., and Cates, J. (2005). The ITK Software Guide. [citato a pagina 4]

- [IH et al., 1996] IH, H., KD, M., RV, M., PD, B., and ST, T. (1996). Registration and alignment of three-dimensional images: an interactive visual approach. *Radiology*, 199:573–578. [citato a pagina 14]
- [Iii et al., 1995] Iii, W. M. W., Viola, P., Atsumi, H., Nakajima, S., Kikinis, R., and Usa, M. (1995). Multi-modal volume registration by maximization of mutual. [citato alle pagine 17 e 21]
- [Inglada et al., 2007] Inglada, J., Muron, V., Pichard, D., and Feuvrier, T. (2007). Analysis of artifacts in subpixel remote sensing image registration. *IEEE Transactions on Geoscience and Remote Sensing*, 45(1):254–264. [citato a pagina 12]
- [Irani et al., 1995] Irani, M., Anandan, P., and Hsu, S. (1995). Mosaic based representations of video sequences and their applications. *Computer Vision, IEEE International Conference on*, 0:605. [citato a pagina 49]
- [J P W Pluim, 2001] J P W Pluim, J B A Maintz, M. A. V. (2001). Image registration by maximization of combined mutual information. *Image and Vision Computing*, 19(1-2):45–42. [citato a pagina 23]
- [Jerrold et al., 2001] Jerrold, T., Bushberg, J., Seibert, A., Leidholdt, E. M., and Boone, J. M. (2001). *The Essential Physics of Medical Imaging*. Lippincott Williams & Wilkins. [citato alle pagine 8, 9 e 10]
- [Johnson and Christensen, 2002] Johnson, H. and Christensen, G. (2002). Consistent landmark and intensity-based image registration. *Medical Image*, 21(5):450–461. [citato alle pagine 15, 21 e 22]
- [Jonić et al., 2001] Jonić, S., Thévenaz, P., and Unser, M. (2001). Multiresolution spline-based 3D/2D registration of CT volume and C-arm images for computer-assisted surgery. In Sonka, M. and Hanson, K., editors, *Progress in Biomedical Optics and Imaging*, vol. 2, no. 27, volume 4322 of *Proceedings of the SPIE International Symposium on Medical Imaging: Image Processing (MI'01)*, pages 1101–1109, San Diego CA, USA. Part II. [citato alle pagine 21 e 23]
- [Kadah et al., 2002] Kadah, Y., Heberlein, K., , and Hu, X. (2002). Floating navigator echo for in-plane translational motion estimation. *ISMRM, 10 th Scientific Meeting*. [citato a pagina 52]
- [Kim and Fessler, 2004] Kim, J. and Fessler, J. (2004). Intensity-based image registration using robust correlation coefficients. *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, 12:1430–1444. [citato a pagina 22]
- [Kourogi et al., 2001] Kourogi, M., Kurata, T., and Sakaue, K. (2001). A panorama-based method of personal positioning and orientation and its real-time applications for wearable computers. *Wearable Computers, IEEE International Symposium*, page 107. [citato a pagina 12]
- [Kybic and Unser, 2003] Kybic, J. and Unser, M. (2003). Fast parametric elastic image registration. *IEEE Transactions on Image Processing*, 12(11):1427–1442. [citato a pagina 23]

- [Madore and Henkelman, 1996] Madore, B. and Henkelman, R. M. (1996). A new way of averaging with applications to mri. *Medical Physics*, 23(1):109–113. [citato a pagina 52]
- [Maintz and Viergever, 1998] Maintz, A. J. B. and Viergever, M. A. (1998). A survey of medical image registration. *Medical Image Analysis*, 2(1):1–36. [citato a pagina 14]
- [Mattes et al., 2003] Mattes, D., Haynor, D. R., Vesselle, H., Lewellen, T. K., and Eubank, W. (2003). Pet-ct image registration in the chest using free-form deformations. *IEEE Trans. Med. Imaging*, 22(1):120–128. [citato alle pagine 17 e 20]
- [McKhann et al., 1984] McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price, D., and Stadlan, E. (1984). Clinical diagnosis of alzheimer’s disease: report of the nincls-adrda work group under the auspices of department of health and human services task force on alzheimer’s disease. *Neurology*, 34:939–44. [citato a pagina 56]
- [Mitianoudis and Stathaki, 2007] Mitianoudis, N. and Stathaki, T. (2007). Pixel-based and region-based image fusion schemes using ica bases. *Inf. Fusion*, 8(2):131–142. [citato a pagina 7]
- [Peleg and Ben-Ezra, 1999] Peleg, S. and Ben-Ezra, M. (1999). Stereo panorama with a single camera. *Computer Vision and Pattern Recognition, IEEE Computer Society Conference on*, 1:1395. [citato a pagina 49]
- [Pelizzari et al., 1989] Pelizzari, C., Chen, G., Spelbring, D., Wichselbaum, R., and Chen, C. (1989). Accurate threedimensional registration of ct, pet, and/or mri images of the brain. *Journal of Computer Assisted tomography*, 13:20–26. [citato alle pagine 15 e 18]
- [Pennec et al., 2008] Pennec, X., Ayache, N., and Thirion, J.-P. (2008). Landmark-based registration using features identified through differential geometry. In Bankman, I., editor, *Handbook of Medical Image Processing and Analysis - New edition*, chapter 34, pages 565–578. Academic Press. ISBN-13: 978-0-12-373904-9. [citato a pagina 15]
- [Petersen et al., 2001] Petersen, R. C., Stevens, J., Ganguli, M., Tangalos, E. G., and Cummings, J. (2001). Early detection of dementia: Mild cognitive impairment. *Neurology*, 56:1133–1142. [citato a pagina 56]
- [Pruessner et al., 2001] Pruessner, J., Li, L., Serles, W., Pruessner, M., Collins, D., Kabani, N., Lupien, S., and Evans, A. (2001). Volumetry of hippocampus and amygdala with high-resolution mri and three-dimensional analysis software: Minimizing the discrepancies between laboratories. *Cerebral Cortex*, 10:433–442. [citato a pagina 57]
- [Ritter et al., 1999] Ritter, N., Owens, R., Cooper, J., Eikelboom, R., and Van Saarloos, P. (1999). Registration of stereo and temporal images of the retina. *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, 18(5):404–418. [citato a pagina 21]
- [Rohr et al., 2001] Rohr, K., Stiehl, H., Sprengel, R., Buzug, T. J., W., and Kuhn, M. (2001). Landmark-based elastic registration using approximating thin-plate splines. *Medical Imaging, IEEE Transactions on*, 20:526–534. [citato a pagina 15]

- [Rousseeuw and Driessen, 2006] Rousseeuw, P. and Driessen, K. (2006). Computing its regression for large data sets. *Data Mining and Knowledge Discovery*, 12(1):29–45. [citato a pagina 33]
- [Rueckert et al., 1998] Rueckert, D., Hayes, C., Studholme, C., Summers, P. E., Leach, M. O., and Hawkes, D. J. (1998). Non-rigid registration of breast mr images using mutual information. In *MICCAI '98: Proceedings of the First International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention*, pages 1144–1152, London, UK. Springer-Verlag. [citato a pagina 23]
- [Rueckert et al., 1999] Rueckert, D., Sonoda, L., Hayes, C., Hill, D., Leach, M., and Hawkes, D. (1999). Nonrigid registration using free-form deformations: application to breast mr images. *Medical Imaging IEEE Transactions on*, 18(8):712–721. [citato alle pagine 20 e 21]
- [Ruiz et al., 2009] Ruiz, A., Ujaldon, M., Cooper, L., and Huang, K. (2009). Non-rigid registration for large sets of microscopic images on graphics processors. *J. Signal Process. Syst.*, 55(1-3):229–250. [citato a pagina 7]
- [Shalloway and Trott, 2001] Shalloway, A. and Trott, J. R. (2001). *Design Patterns Explained, Second Edition: A New Perspective on Object-Oriented Design*. Addison-Wesley. [citato a pagina 4]
- [Shannon, 1948] Shannon, C. E. (1948). *A Mathematical Theory of Communication*. CSLI Publications. [citato a pagina 17]
- [Stefanescu et al., 2004] Stefanescu, R., Pennec, X., and Ayache, N. (2004). Grid powered nonlinear image registration with locally adaptive regularization. *Medical Image Analysis*, 8:325–342. [citato a pagina 22]
- [Stewart et al., 2003] Stewart, C., Tsai, C.-L., and Roysam, B. (2003). The dual-bootstrap iterative closest point algorithm with application to retinal image registration. *IEEE Transaction on Medical Imaging*, 22:1379–1394. [citato a pagina 22]
- [Suri et al., 2005] Suri, J. S., Wilson, D., and Laxminarayan, S. (2005). *Handbook of Biomedical Image Analysis: Volume 3: Registration Models (International Topics in Biomedical Engineering)*. Springer-Verlag New York, Inc., Secaucus, NJ, USA. [citato a pagina 7]
- [Tagare et al., 2009] Tagare, H. D., Groisser, D., and Skrinjar, O. (2009). Symmetric non-rigid registration: A geometric theory and some numerical techniques. *J. Math. Imaging Vis.*, 34(1):61–88. [citato a pagina 7]
- [Tang et al., 1995] Tang, L., , Ohya, M., Sato, Y., Tamura, S., Naito, H., Harada, K., and Kozuka, T. (1995). Artifact cancellation in mri due to phase encoding axis motion. *Systems and Computers in Japan*, 26:88–97. [citato a pagina 52]
- [Tanner et al., 2001] Tanner, C., Degenhard, A., Schnabel, J. A., Smith, A. C., Hayes, C., Sonoda, L. I., Leach, M. O., Hose, D. R., Hill, D. L. G., and Hawkes, D. J. (2001). A method for

- the comparison of biomechanical breast models. *Mathematical Methods in Biomedical Image Analysis, IEEE Workshop on*, 0:11. [citato a pagina 20]
- [Thevenaz and Unser, 2000] Thevenaz, P. and Unser, M. (2000). Optimization of mutual information for multiresolution image registration. *IP*, 9(12):2083–2099. [citato a pagina 23]
- [Thirion, 1998] Thirion, J.-P. (1998). Image matching as a diffusion process: an analogy with maxwell’s demons. *Medical Image Analysis*, 2(3):243–260. [citato alle pagine 7, 21 e 23]
- [Thompson et al., 2000] Thompson, P., Giedd, N., Woods, R., MacDonald, D., Evans, A., and Toga, A. (2000). Growth patterns in the developing brain detected by using continuum-mechanical tensor maps. *Nature*, 404:90–193. [citato a pagina 19]
- [Thompson and Toga, 1996] Thompson, P. and Toga, A. (1996). A surface-based technique for warping three-dimensional images of the brain. *Medical Image*, 15(4):402–417. [citato a pagina 20]
- [Thompson et al., 2001] Thompson, P. M., Mega, M. S., Woods, R., Zoumalan, C. I., Lindshield, C., Moussai, R. E. B. J., Holmes, C. J., Cummings, J. L., and Toga, A. (2001). Cortical change in alzheimer disease detected with a disease-specific population-based brain atlas. *Cerebral Cortex*, 11:1–16. [citato a pagina 19]
- [Tsai et al., 2005] Tsai, C.-L., Warger, W., and DiMarzio, C. (2005). Accurate image registration for quadrature tomographic microscopy. In *MICCAI (2)*, pages 935–942. [citato a pagina 12]
- [Um and Wright, 1999] Um, J. and Wright, R. (1999). Video strip mosaicking: A two-dimensional approach by convergent image bridging. *JRS*, 20(10):2015. [citato a pagina 49]
- [Umezue et al., 1998] Umezue, N., Shinagawa, Y., and Kunii, T. L. (1998). Multiresolution volume data structure for shape modeling. In *MMM*, pages 153–162. [citato a pagina 23]
- [Unser et al., 1991] Unser, M., Aldroubi, A., and Eden, M. (1991). Fast b-spline transforms for continuous image representation and interpolation. *IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell.*, 13(3):277–285. [citato a pagina 54]
- [Vaarkamp et al., 2000] Vaarkamp, J., Barber, D., Conway, J., and Robinson, M. (2000). Automatic image registration of diagnostic and radiotherapy treatment planning ct head images. *International Journal of Radiation OncologyBiologyPhysics*, 47:225–230. [citato a pagina 16]
- [van de Pol et al., 2006] van de Pol, L. A., Hensel, A., Barkhof, F., Gertz, H. J., Scheltens, P., and van der Flier, W. M. (2006). Hippocampal atrophy in alzheimer disease: Age matters. *Neurology*, 66:236–238. [citato a pagina 57]
- [Vercauteren et al., 2006] Vercauteren, T., Perchant, A., Malandain, G., Pennec, X., and Ayache, N. (2006). Robust Mosaicing with Correction of Motion Distortions and Tissue Deformation for In Vivo Fibered Microscopy. *Medical Image Analysis*, 10:673–692. [citato a pagina 49]

- [Wang and Feng, 2009] Wang, X. and Feng, D. D. (2009). Non-iterative hierarchical registration for medical images. *J. Signal Process. Syst.*, 54(1-3):65–77. [citato a pagina 30]
- [Weizhao Zhao Young, 1993] Weizhao Zhao Young, T.Y. Ginsberg, M. (1993). Registration and three-dimensional reconstruction of autoradiographic images by the disparity analysis method. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, 12:782–791. [citato a pagina 16]
- [Wood ML, 1986] Wood ML, H. R. (1986). Suppression of respiratory motion artifacts in magnetic resonance imaging. *Medical Physics*, 13(6):794–805. [citato a pagina 52]
- [Wörz and Rohr, 2008] Wörz, S. and Rohr, K. (2008). Physics-based elastic registration using non-radial basis functions and including landmark localization uncertainties. *Comput. Vis. Image Underst.*, 111(3):263–274. [citato a pagina 15]
- [Wright, 1999] Wright, J. N. . S. (1999). *Numerical optimization*. Springer. [citato a pagina 21]
- [Yano and Kumazawa, 2004] Yano, K. and Kumazawa, I. (2004). A modified nearest neighbor method for image reconstruction in fluorescence microscopy. In *ICIAR (2)*, pages 9–16. [citato a pagina 12]
- [Zhang and Rangarajan, 2004] Zhang, J. and Rangarajan, A. (2004). Affine image registration using a new information metric. In *CVPR04*, pages I: 848–855. [citato a pagina 19]
- [Zitova and Flusser, 2003] Zitova, B. and Flusser, J. (2003). Image registration methods: a survey. *Image and Vision Computing*, 21(11):977–1000. [citato alle pagine 7, 12, 14 e 47]

ELENCO DELLE FIGURE

2.1	Tipiche immagini di risonanza magnetica del cervello. Da sinistra verso destra, è raffigurata rispettivamente la ricostruzione assiale, sagittale e coronale.	8
2.2	Scenario tipico per l'acquisizione di immagini CT. (Fonte: http://www.fda.gov/default.htm)	
2.3	Differenti esempi di scanner per la CT	10
2.4	Tipica immagine di un'acquisizione PET del cervello.	11
2.5	Scanner PET. Emissione di positroni e conseguente rilascio di due fotoni catturati dai rilevatori D1 e D2.	11
2.6	La co-registrazione di immagini è la ricerca di una trasformazione spaziale che mappa i punti di un'immagine su quelli di un'altra.	12
2.7	Framework generale per la co-registrazione di due immagini.	13
2.8	Esempio 2D di mapping tra coordinate: il punto nell'immagine a sinistra sulla griglia va a finire in un punto fuori dalla griglia dell'immagine a destra. Questo richiede l'utilizzo dell'interpolazione.	22
2.9	Rappresentazione concettuale del processo di co-registrazione multi-risoluzione.	23
2.10	Velocità istantanea dall'immagine M all'immagine S	25
2.11	Modelli diffusivi: un'immagine, considerata come una griglia deformabile, diffonde attraverso i contorni di un oggetto O dell'immagine statica sotto l'azione di affettori, chiamati demoni, situati sul contorno di O	26
2.12	Tre iterazioni di un modello basato su attrattori (riga sopra) e su un modello diffusivo (riga sotto).	27
2.13	Successive iterazioni: sopra attrattori, sotto demoni	27
2.14	Esempi di inizializzazioni problematiche: a sinistra, quando i due oggetti da allineare non si sovrappongono, i modelli diffusivi non sono utilizzabili. A destra, un caso in cui il modello con gli attrattori, che non tiene conto della polarità, cade in un minimo locale.	28

3.1	Fette corrispondenti dell'atlas (a) e dell'immagine T1 (b). Risultato della registrazione senza (c) e con (d) correzione di intensità.	36
3.2	Trasformazione di intensità trovata registrando l'atlas con un'immagine T1 assumendo una dipendenza mono-funzionale. La funzione f stimata è disegnata sull'istogramma congiunto delle due immagini dopo la registrazione. I valori dell'istogramma congiunto sono stati compressi logaritmicamente e normalizzati come mostrato nella scala di colori. Le nove linee verticali corrispondono ai nove diversi tessuti dell'atlas.	36
3.3	Fette corrispondenti di un volume T1 (a) e un volume CT (b). I contorni sono stati calcolati con l'algoritmo di Canny-Deriche nel volume CT e sovrapposti alla T1 per meglio evidenziare i risultati. Risultato della registrazione di T1 con CT, senza (c) e con (d) correzione di intensità.	37
3.4	Trasformazione di intensità trovata registrando un'immagine T1 con un'immagine CT assumendo una dipendenza bi-funzionale. I valori dell'istogramma congiunto sono stati compressi logaritmicamente e normalizzati come mostrato nella scala di colori. Variano dal rosso, alta densità, al blu, bassa intensità.	37
3.5	La linea rossa corrisponde a f_1 quella blu a f_2 stimate alla fine della registrazione di un'immagine T1 con una CT. Lo spessore delle linee, per un dato valore di intensità s , corrisponde al valore del corrispondente $\pi_\epsilon(s)$. I valori di grigio rappresentano l'istogramma congiunto delle immagini di input della registrazione.	38
3.6	Trasformazione di intensità trovata registrando un'immagine T1 con un'immagine T2 assumendo una dipendenza bi-funzionale. I valori dell'istogramma congiunto sono stati compressi logaritmicamente e normalizzati come mostrato nella scala di colori. Variano dal rosso, alta densità, al blu, bassa intensità.	38
3.7	La linea rossa corrisponde a f_1 quella blu a f_2 stimate alla fine della registrazione di un'immagine T1 con una CT. Lo spessore delle linee, per un dato valore di intensità s , corrisponde al valore del corrispondente $\pi_\epsilon(s)$. I valori di grigio rappresentano l'istogramma congiunto delle immagini di input della registrazione.	39
3.8	Trasformazione di intensità trovata registrando un'immagine T1 con un'immagine PD assumendo una dipendenza bi-funzionale. I valori dell'istogramma congiunto sono stati compressi logaritmicamente e normalizzati come mostrato nella scala di colori. Variano dal rosso, alta densità, al blu, bassa intensità.	39
3.9	La linea rossa corrisponde a f_1 quella blu a f_2 stimate alla fine della registrazione di un'immagine T1 con una CT. Lo spessore delle linee, per un dato valore di intensità s , corrisponde al valore del corrispondente $\pi_\epsilon(s)$. I valori di grigio rappresentano l'istogramma congiunto delle immagini di input della registrazione.	40

3.10	Ricerca di mode in immagini sintetiche. (in alto) L'immagine a sinistra è l'immagine sintetica creata con otto gaussiane in posizioni, con centri e varianza casuali. L'immagine al centro mostra le mode trovate, con il metodo del mean shift. A destra abbiamo una tassellazione, con il metodo Voronoi, dell'immagine con le mode. Le mode trovate sono sei, dal momento che alcune delle otto gaussiane utilizzate per creare l'immagine iniziale sono sovrapposte. Nelle immagini al centro e in basso abbiamo la stessa cosa delle immagini in alto con la differenza che l'immagine iniziale al centro è stata creata con dieci gaussiane e quella in basso con venti, e che le mode trovate sono undici, per l'immagine al centro e venti per immagine in basso.	45
3.11	Ricerca di mode in immagini reali. (in alto) L'immagine a sinistra è l'istogramma congiunto di due immagini reali. L'immagine al centro mostra le mode trovate, con il metodo del mean shift. A destra abbiamo una tassellazione, con il metodo Voronoi.	46
4.1	Esempio di acquisizione di immagini con un macchinario con campo di vista limitato. A sinistra, per avere l'intera spina dorsale c'è bisogno di due acquisizioni. A destra, un esempio del utilizzo del nostro algoritmo, vediamo l'immagine in cui c'è la colonna completa.	49
4.2	Risultato delle varie co-registrazioni. Sull'asse x abbiamo il numero del test, sull'asse y , in blu, la distanza, in millimetri, tra phantomag e i volumi roto-traslati e la distanza, in millimetri, tra phantomag e i volumi roto-traslati dopo la co-registrazione con: MI-Bspline giallo, MI-linear verde, SSD-linear arancione and SSD-Bspline blu.	54
4.3	Da sinistra, vista assiale, coronale e sagittale di un immagine dopo l'allineamento con il template ICBM152. Sulle tre fette è evidenziata la scatola ippocampale.	58
4.4	Sezione sagittale dei cinque ippocampi scelti come template.	60
4.5	Processo di estrazione della scatola ippocampale.	61
4.6	Esempi dei diversi tipi di acquisizioni per il protocollo MR. Da sinistra: T1 pre-contrasto, T1 dopo 1.5 minuti dall'iniezione del mezzo contrasto, T2, T1 dopo 10 minuti dall'iniezione del mezzo contrasto	64
4.7	Esempio di co-registrazione multi-modale non-rigida. Da sinistra: immagine template T1 follw-up, immagine refernece T1 baseline, risultato della co-registrazione.	65
5.1	Co-registrazione di due immagini nella regione anatomica in cui è visibile il ginocchio.	67
5.2	Esempio di acquisizione di immagini con un macchinario con campo di vista limitato. A sinistra, per avere l'intera spina dorsale c'è bisogno di due acquisizioni. A destra, un esempio del utilizzo del nostro algoritmo, vediamo l'immagine in cui c'è la colonna completa.	67

5.3	Confronto tra la co-registrazione ottenuta con semplice traslazione (a sinistra) e con roto-traslazione (a destra). In basso sono riportate le differenze tra l'immagine <i>reference</i> e <i>template</i> (nella zona in comune) nei due rispettivi casi.	68
5.4	Risultato delle varie co-registrazioni. Sull'asse x abbiamo il numero del test, sull'asse y , in blu, la distanza, in millimetri, tra phantomag e i volumi roto-traslati e la distanza, in millimetri, tra phantomag e i volumi roto-traslati dopo la co-registrazione con: MI-Bspline giallo, MI-linear verde, SSD-linear arancione and SSD-Bspline blu.	69
5.5	Tempi di esecuzioni delle varie co-registrazioni. Sull'asse x abbiamo il numero del test, sull'asse y abbiamo la durata del test in minuti delle diverse co-registrazioni con MI-linear rosso, MI-Bspline giallo, SSD-linear viola e SSD-Bspline verde.. . . .	70
5.6	Confronto tra i risultati ottenuti con le immagini sintetiche. Sopra, a sinistra, abbiamo l'immagine con artefatti creata con Phantomag. Nel mezzo, sopra e sotto abbiamo Phantomag senza artefatti; sulla destra, sopra, abbiamo l'immagine differenza delle prime due. Sotto a sinistra abbiamo il risultato della co-registrazione, a destra la sua differenza con la centrale.	70
5.7	Confronto tra i risultati ottenuti su immagini sintetiche. In alto, a sinistra abbiamo l'immagine con artefatti, al centro l'immagini da cui è stata creata quella con artefatti, a destra abbiamo l'immagine differenza delle prime due. Sotto, a sinistra c'è l'immagine con artefatti co-registrata, al centro quella originale, a destra la differenza delle immagini a sinistra.	71
5.8	Confronto tra i risultati ottenuti su immagini sintetiche. In alto, a sinistra abbiamo l'immagine con artefatti, al centro l'immagini da cui è stata creata quella con artefatti, a destra abbiamo l'immagine differenza delle prime due. Sotto, a sinistra c'è l'immagine con artefatti co-registrata, al centro quella originale, a destra la differenza delle immagini a sinistra.	71
5.9	Confronto tra i risultati ottenuti su immagini sintetiche. In alto, a sinistra abbiamo l'immagine con artefatti, al centro l'immagini da cui è stata creata quella con artefatti, a destra abbiamo l'immagine differenza delle prime due. Sotto, a sinistra c'è l'immagine con artefatti co-registrata, al centro quella originale, a destra la differenza delle immagini a sinistra.	71
5.10	Confronto tra i risultati ottenuti su immagini sintetiche. In alto, a sinistra abbiamo l'immagine con artefatti, al centro l'immagini da cui è stata creata quella con artefatti, a destra abbiamo l'immagine differenza delle prime due. Sotto, a sinistra c'è l'immagine con artefatti co-registrata, al centro quella originale, a destra la differenza delle immagini a sinistra.	72
5.11	Confronto tra i risultati ottenuti su immagini sintetiche. In alto, a sinistra abbiamo l'immagine con artefatti, al centro l'immagini da cui è stata creata quella con artefatti, a destra abbiamo l'immagine differenza delle prime due. Sotto, a sinistra c'è l'immagine con artefatti co-registrata, al centro quella originale, a destra la differenza delle immagini a sinistra.	72
5.12	Risultato della correzione degli artefatti dovuti al movimento inter-packet di immagini reali. A sinistra abbiamo l'immagine prima della correzione, a destra l'immagine corretta.	72
5.13	Risultato della correzione degli artefatti dovuti al movimento inter-packet di immagini reali. A sinistra abbiamo l'immagine prima della correzione, a destra l'immagine corretta.	72
5.14	Box template a sinistra, box candidato al centro. A destra il campo di deformazione calcolato con la co-registrazione di Thirion.	73

5.15	Box template a sinistra, box candidato al centro. A destra il campo di deformazione calcolato con la co-registrazione di Thirion.	73
5.16	Box template a sinistra, box candidato al centro. A destra il campo di deformazione calcolato con la co-registrazione di Thirion.	73
5.17	Polsi baseline e followup del paziente uno.	75
5.18	Polsi baseline e followup co-registrato del paziente uno.	76
5.19	Polsi baseline co-registrato e followup del paziente uno.	76
5.20	Campo di deformazione (per la co-registrazione del volume di baseline sul volume di followup del paziente uno) più volume di baseline. I colori, dal giallo al rosso, mostrano la grandezza dei vettori dei campi di deformazione.	76
5.21	Campo di deformazione (per la co-registrazione del volume di followup sul volume di baseline del paziente uno) più volume di followup. I colori, dal giallo al rosso, mostrano la grandezza dei vettori dei campi di deformazione.	77
5.22	Polsi baseline e followup paziente due.	77
5.23	Polsi baseline e followup co-registrato del paziente due.	78
5.24	Polsi baseline co-registrato e followup del paziente due.	78
5.25	Diversi punti di vista del campo di deformazione per la co-registrazione del volume di followup sul volume baseline del paziente due, più rendering del volume di followup. I colori, dall'azzurro al rosso, mostrano le diverse grandezze dei vettori del campo di deformazione.	78
5.26	Diversi punti di vista del campo di deformazione per la co-registrazione del volume di followup sul volume baseline del paziente due, più rendering del volume di followup. I colori, dall'azzurro al rosso, mostrano le diverse grandezze dei vettori del campo di deformazione.	79
5.27	Rendering dei volumi di baseline e followup (sopra) e dei volumi di followup, co-registrato su quello di baseline (sotto a sinistra) e di baseline, co-registrato su quello di followup (sotto a destra).	80
5.28	Volumi T1 e T2 con contrasto, dello stesso polso. La distanza tra la prima e la seconda acquisizione è di circa dieci minuti.	81
5.29	Volumi T2 più campo di deformazione calcolato dalla co-registrazione.	81
5.30	Immagini T1 e T2 (BrainWeb) a sinistra e il loro istogramma congiunto.	83
5.31	Immagini T1 e PD (BrainWeb) a sinistra e il loro istogramma congiunto.	84
5.32	Immagini T2, T2' (T2 <i>corretta</i>) a sinistra. A destra, immagine contenente sia l'istogramma congiunto con i punti etichettati con un colore diverso a seconda della moda a cui appartengono (differenti toni di verde), sia le mode (in rosso), sia l'approssimazione polinomiale (in blu) trovata per le singole regioni individuate dalle diverse mode. In questo caso sono stati utilizzati per la larghezza di banda e per il grado del polinomio approssimante $k = 10$ e $p = 3$. Sono state trovate sedici mode e quindi sedici regioni differenti.	84

- 5.33 Immagini T2, T2' (T2 *corretta*) a sinistra. A destra, immagine contenente sia l'istogramma congiunto con i punti etichettati con un colore diverso a seconda della moda a cui appartengono (differenti toni di verde), sia le mode (in rosso), sia l'approssimazione polinomiale (in blu) trovata per le singole regioni individuate dalle diverse mode. In questo caso sono stati utilizzati per la larghezza di banda e per il grado del polinomio approssimante $k = 20$ e $p = 3$. Sono state trovate cinque mode e quindi cinque regioni differenti. 85
- 5.34 Immagini T2, T2' (T2 *corretta*) a sinistra. A destra, immagine contenente sia l'istogramma congiunto con i punti etichettati con un colore diverso a seconda della moda a cui appartengono (differenti toni di verde), sia le mode (in rosso), sia l'approssimazione polinomiale (in blu) trovata per le singole regioni individuate dalle diverse mode. In questo caso sono stati utilizzati per la larghezza di banda e per il grado del polinomio approssimante $k = 60$ e $p = 6$. Sono state trovate due mode e quindi due regioni differenti. 85
- 5.35 Immagini PD e PD' (PD *corretta*) a sinistra. A destra, immagine contenente sia l'istogramma congiunto con i punti etichettati con un colore diverso a seconda della moda a cui appartengono (differenti toni di verde), sia le mode (in rosso), sia l'approssimazione polinomiale (in blu) trovata per le singole regioni individuate dalle diverse mode. In questo caso sono stati utilizzati per la larghezza di banda e per il grado del polinomio approssimante $k = 30$ e $p = 3$. Sono state trovate tre mode e quindi tre regioni differenti. 86
- 5.36 Immagini PD e PD' (PD *corretta*) a sinistra. A destra, immagine contenente sia l'istogramma congiunto con i punti etichettati con un colore diverso a seconda della moda a cui appartengono (differenti toni di verde), sia le mode (in rosso), sia l'approssimazione polinomiale (in blu) trovata per le singole regioni individuate dalle diverse mode. In questo caso sono stati utilizzati per la larghezza di banda e per il grado del polinomio approssimante $k = 40$ e $p = 6$. Sono state trovate tre mode e quindi tre regioni differenti. 86
- 5.37 A sinistra, immagine T1, sopra, e T2 con mezzo di contrasto, sotto, di un polso. A destra, istogramma congiunto (i valori di intensità sono in scala logaritmica e normalizzati tra zero e uno). 87
- 5.38 A sinistra, immagine T1 sopra e T2 con mezzo di contrasto, sotto di un polso. L'immagine T1 è stata co-registrata sulla T2. A destra, mostriamo l'istogramma congiunto (i valori di intensità sono in scala logaritmica e normalizzati tra zero e uno). 87

5.39	Immagini T2 e T2' (T2 <i>corretta</i>) a sinistra. A destra, immagine contenente sia l'istogramma congiunto con i punti etichettati con un colore diverso a seconda della moda a cui appartengono (differenti toni di verde), sia le mode (in rosso), sia l'approssimazione polinomiale (in blu) trovata per le singole regioni individuate dalle diverse mode. In questo caso sono stati utilizzati per la larghezza di banda e per il grado del polinomio approssimante $k = 30$ e $p = 3$. Sono state trovate tre mode e quindi tre regioni differenti.	88
5.40	Approssimazione mono-funzionale di Guimond. Immagini T2, T2' (T2 <i>corretta</i>) a sinistra. A destra, immagine contenente sia l'istogramma congiunto (differenti toni di verde), sia l'approssimazione polinomiale (in bianco) con grado del polinomio approssimante $p = 3$	89
5.41	Approssimazione mono-funzionale di Guimond. Immagini T2, T2' (T2 <i>corretta</i>) a sinistra. A destra, immagine contenente sia l'istogramma congiunto (differenti toni di verde), sia l'approssimazione polinomiale (in bianco) con grado del polinomio approssimante $p = 6$	89
5.42	Approssimazione mono-funzionale di Guimond. Immagini T2, T2' (T2 <i>corretta</i>) a sinistra. A destra, immagine contenente sia l'istogramma congiunto (differenti toni di verde), sia l'approssimazione polinomiale (in bianco) con grado del polinomio approssimante $p = 9$	90
5.43	Approssimazione mono-funzionale di Guimond. Immagini T2, T2' (T2 <i>corretta</i>) a sinistra. A destra, immagine contenente sia l'istogramma congiunto (differenti toni di verde), sia l'approssimazione polinomiale (in bianco) con grado del polinomio approssimante $p = 3$	90
5.44	Approssimazione mono-funzionale di Guimond. Immagini T2, T2' (T2 <i>corretta</i>) a sinistra. A destra, immagine contenente sia l'istogramma congiunto (differenti toni di verde), sia l'approssimazione polinomiale (in bianco) con grado del polinomio approssimante $p = 6$	91
5.45	Approssimazione mono-funzionale di Guimond. Immagini T2, T2' (T2 <i>corretta</i>) a sinistra. A destra, immagine contenente sia l'istogramma congiunto (differenti toni di verde), sia l'approssimazione polinomiale (in bianco) con grado del polinomio approssimante $p = 9$	91
5.46	Passo zero della co-registrazione con la correzione di intensità. Test con due immagini multi-modali. Da sinistra, sopra, abbiamo le immagini di input T1 e, al centro, la T2_def (BrainWeb), dove T2_def è la T2 a cui è stato applicato un campo di deformazione, sotto a sinistra, abbiamo la T2_def0, ovvero la T2_def dopo la correzione di intensità rispetto alla T1, al centro il risultato della co-registrazione di T2_def con $k = 30$ e $p = 6$. A destra abbiamo l'istogramma congiunto (toni di verde associati alle diverse mode), più le mode (in rosso) e l'approssimazione polinomiale (in blu) nei diversi sottoinsiemi di punti appartenenti alle diverse mode.	92

- 5.47 Passi uno e due della co-registrazione con la correzione di intensità. A sinistra, sopra e sotto, abbiamo le immagini T2_def1 e T2_def2 dopo la correzione di intensità, al centro il risultato della co-registrazione con $k = 30$ e $p = 6$. A destra abbiamo gli istogrammi congiunti (toni di verde associati alle diverse mode), più le mode (in rosso) e l'approssimazione polinomiale (in blu) nei diversi sottoinsiemi di punti appartenenti alle diverse mode. 93
- 5.48 Confronto tra la co-registrazione di Thirion tra immagine T2 e T2_def e applicazione della nostra procedura. A sinistra abbiamo sopra, l'immagine T2_def iniziale, sotto la differenza tra T2 e T2_def. Al centro, sopra, abbiamo il risultato della co-registrazione di Thirion tra T2 e T2_def, sotto la differenza di quest'ultimo risultato e la T2. A destra, sopra abbiamo il risultato finale delle iterazioni co-registrazione di Thirion-correzione intensità, tra T1 e T2_def. Sotto la differenza tra il risultato del nostro metodo con la T2. 94
- 5.49 Passo zero della co-registrazione con la correzione di intensità. Test con due immagini multi-modali. Da sinistra, sopra, abbiamo le immagini di input T1 e, al centro, la T2_def (BrainWeb), dove T2_def è la T2 a cui è stato applicato un campo di deformazione, sotto a sinistra, abbiamo la T2_def0, ovvero la T2_def dopo la correzione di intensità rispetto alla T1, al centro il risultato della co-registrazione di T2_def con $k = 30$ e $p = 63$. A destra abbiamo l'istogramma congiunto (toni di verde associati alle diverse mode), più le mode (in rosso) e l'approssimazione polinomiale (in blu) nei diversi sottoinsiemi di punti appartenenti alle diverse mode. 94
- 5.50 Passi uno e due della co-registrazione con la correzione di intensità. A sinistra, sopra e sotto, abbiamo le immagini T2_def1 e T2_def2 dopo la correzione di intensità, al centro il risultato della co-registrazione con $k = 30$ e $p = 3$. A destra abbiamo gli istogrammi congiunti (toni di verde associati alle diverse mode), più le mode (in rosso) e l'approssimazione polinomiale (in blu) nei diversi sottoinsiemi di punti appartenenti alle diverse mode. 95
- 5.51 Confronto tra la co-registrazione di Thirion tra immagine T2 e T2_def e applicazione della nostra procedura. A sinistra, sopra, abbiamo l'immagine T2_def iniziale, sotto la differenza tra T2 e T2_def. Al centro, sopra, abbiamo il risultato della co-registrazione di Thirion tra T2 e T2_def, sotto la differenza di quest'ultimo risultato e la T2. A destra, sopra abbiamo il risultato finale delle iterazioni co-registrazione di Thirion-correzione intensità, tra T1 e T2_def. Sotto la differenza tra il risultato del nostro metodo con la T2. 96